

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen und Neuroonkologie

**Stimulation der Mechanorezeptoren peripherer Nerven durch
mechanische taktile Stimulation (mechanischer Impuls,
Vibration, Druck, Berührung) und Ableitung
somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP): Anwendung
zur elektrophysiologischen Frühdiagnostik zentraler
sensibler Störungen am Beispiel der Multiplen Sklerose**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Reiser, Carmen Sandra

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Plewnia

Tag der Disputation: 27.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Einführung	1
1.2. Grundlagen	2
1.2.1. Mechanorezeptoren	2
1.2.2. Gefühlsqualitäten	5
1.2.3. Reizfortleitung	8
1.2.4. Somatosensorischer Kortex	11
1.3. Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose	13
1.3.1. Allgemeines	13
1.3.2. Ätiologie und Pathogenese	13
1.3.3. Symptomatik	14
1.3.4. Therapie	14
1.4. Neurologische Untersuchung	15
1.4.1. Klinische Untersuchung	15
1.4.2. Neurographien	16
1.4.3. Evozierte Potentiale	17
1.4.4. Elektrophysiologische Untersuchungsergebnisse bei MS	23
1.4.4.1. VEP	23
1.4.4.2. MEP	23
1.4.4.3. SEP	23
1.5. Fragestellung	27

2. Material und Methoden	28
2.1. Probanden	28
2.2. Technische Geräte	29
2.3. Prototypen	30
2.4. Versuchsaufbau	34
2.5. Versuchsablauf	34
2.5.1. Klinisch-neurologische Untersuchung	35
2.5.2. Neurographien	35
2.5.2.1. Motorische Neurographie des N. tibialis und F-Wellen-Ableitung	37
2.5.2.2. Sensible Neurographie des N. suralis	38
2.5.2.3. Sensible Neurographie des N. medianus	38
2.5.3. Elektrisch somatosensorisch evozierte Potentiale	39
2.5.4. Mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale	40
2.5.5. Ableitung mechanisch somatosensorisch evozierter Potentiale	40
2.5.5.1. Vibration	41
2.5.5.2. Druck	41
2.5.5.3. Impuls	41
2.5.5.4. Bestreichen	41
2.6. Statistische Auswertung	45
3. Ergebnisse	46
3.1. Deskriptive Statistik	46
3.2. Anteil pathologischer Befunde an oberer Extremität	57
3.3. Anteil pathologischer Befunde an unterer Extremität	59
3.4. Anteil normaler und pathologischer Befunde bei klinischer Symptomatik (Am Beispiel der Parästhesie an oberer und unterer Extremität)	61

3.5. Anteil normaler und pathologischer Befunde bei klinischer Symptomatik (Am Beispiel der Pallästhesie an unterer Extremität)	66
3.6. Gegenüberstellung der Ergebnisse Hand/Fuß	69
3.7. Gegenüberstellung der Ergebnisse Hand/Fuß bei klinischer Symptomatik (Patientenkollektiv mit Parästhesien)	71
3.8. Gegenüberstellung der Ergebnisse Hand/Fuß ohne klinische Symptomatik (Patientenkollektiv ohne Parästhesien)	72
4. Diskussion	74
4.1. Studienziel	74
4.2. Allgemeines	74
4.3. Mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale als objektive Diagnostik	76
4.4. Befunde an oberer Extremität	78
4.5. Befunde an unterer Extremität	79
4.6. Diagnostische Wertigkeit	83
4.6.1. Gemäß Patientenkollektiv	84
4.6.2. Gemäß klinischer Symptomatik	85
4.6.3. Gemäß funktionell/anatomischen Kriterien	85
4.7. Vorteile der elektrophysiologischen Diagnostik durch mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale	86
4.8. Schlussfolgerung	87
5. Zusammenfassung	88
6. Literaturverzeichnis	90
7. Erklärungen zum Eigenanteil	104

Abkürzungen

A

AEP Akustisch evoziertes Potential

C

CK Zytokeratin

D

DML Distal motorische Latenz

E

EBV Epstein-Barr-Virus

EDSS Expanded Disability Status Scale

EEG Elektroenzephalographie

EKG Elektrokardiogramm

EMAP Evoziertes Muskelaktionspotential

F

fMRT Funktionelle Magnetresonanztomographie

H

HLA-System Humanes Leukozytenantigensystem

HWK Halswirbelkörper

HWS Halswirbelsäule

Hz Hertz

K

KML Kortikal-motorische Latenz

L

LWK Lendenwirbelkörper

M

Ma	Milliampere
M.	Musculus
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MiRNA	Micro-RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
MSEP	Mechanisch somatosensorisch evoziertes Potential
MuEP	Multimodal evoziertes Potential

N

N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit

P

PML	Peripher-motorische Latenz
------------	----------------------------

R

RA- Rezeptor	Schnell adaptierender Rezeptor („rapidly adapting“)
RNA	Ribonukleinsäure

S

SA- Rezeptor	Langsam adaptierender Rezeptor („slowly adapting“)
SEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
SI	Primär somatosensorischer Kortex
SII	Sekundär somatosensorischer Kortex
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotential

V

VEP	Visuell evoziertes Potential
------------	------------------------------

Z

ZML

Zentramotorische Leitzeit

ZNS

Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung:

Die elektrophysiologische Untersuchung bei Verdacht auf eine Erkrankung an Multipler Sklerose (MS) stellt eine Routineuntersuchung in der neurologischen Diagnostik dar.

Hierzu gehören die somatosensorisch evozierten Potentiale (SEPs), die visuell evozierten Potentiale (VEPs), die akustisch evozierten Potentiale (AEPs) sowie die durch die transkranielle Magnetstimulation ableitbaren motorisch evozierten Potentiale (MEPs).

Missempfindungen sind häufige (Früh-)Symptome der MS, zu Beginn der Erkrankung beschreiben fast 50 % der Patienten Sensibilitätsstörungen an distaler Extremität (1), im weiteren Verlauf der Erkrankung finden sich bei knapp 85 % der Patienten ausgeprägte Sensibilitätsstörungen (1). Trotz umfangreicher elektrophysiologischer Diagnostik ist die Sensibilitätsstörung eine subjektive Wahrnehmung, die durch die aktuell etablierte neurologische Routinediagnostik nur unzureichend objektivierbar bleibt. Vor allem beginnende, diskret ausgeprägte Missempfindungen oder Gefühlsstörungen zeigen in der gängigen elektrophysiologischen Diagnostik keine Auffälligkeiten. Zwar wird in der orientierenden klinisch-neurologischen Untersuchung unter anderem das Vibrationsempfinden, die Spitz-/Stumpf-Diskrimination sowie die Oberflächensensibilität getestet, zur Beurteilung der Beeinträchtigung einer einzigen, speziellen sensiblen Gefühlsqualität (wie z. B. Druck oder Impuls) fehlen jedoch bisher objektive Methoden, bzw. werden solche Gefühlsqualitäten durch die gängige elektrophysiologische Diagnostik nicht spezifisch genug untersucht.

In früheren Studien ist bereits die Erfassung kortikaler SEPs nach Stimulation einzelner Gefühlsqualitäten an der distalen oberen sowie unteren Extremität (z. B. Vibration und Impuls) beschrieben worden (2), welche sich als mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale (MSEPs) graphisch darstellen lassen.

In dieser Arbeit wurden diese MSEPs an Patienten mit Multipler Sklerose abgeleitet, um mögliche charakteristische kortikale Ausfallmuster nach taktiler Stimulation verschiedener sensibler Qualitäten, konkret Vibration, Druck, Impuls und Bestreichen zu identifizieren, mit dem Ziel der Etablierung einer elektrophysiologischen Methodik zur Früherkennung sensibler Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS).

1.2. Grundlagen:

1.2.1. Mechanorezeptoren:

Das somatosensorische System umfasst die Hautsensibilität, Temperaturempfindung (Thermosensibilität), Tiefensensibilität (Propriozeption) sowie die Schmerzempfindung (Nozizeption) (3).

Wird ein Hautareal mechanisch stimuliert, so werden Sinnesrezeptoren (hierbei die sogenannten Mechanorezeptoren) erregt, welche den mechanischen Reiz umwandeln, ihn fortleiten und somit zur Empfindung jenes Reizes führen (4). Die

Mechanorezeptoren bestehen aus afferenten Neuronen (deren Zellkörper sich meist in den Spinalganglien befinden), welche in der Peripherie im dementsprechend innervierten Hautareal sensible Nervenenden besitzen (4). Diese Nervenenden werden gemäß ihres lichtmikroskopischen Aussehens in korpuskuläre (eingekapselte) und freie Nervenendigungen eingeteilt (4). Sie bestehen aus verschiedenen Fasern, welche sich in Myelinisierung und dementsprechend auch der Leitungsgeschwindigkeit unterscheiden. Die Nervenendigungen der Mechanorezeptoren werden zu den korpuskulären Nervenendigungen gezählt (4).

Tab. 1: Einteilung der Nervenfasern (Klassifikation nach Erlanger und Gasser) (5)

Faser-durchmesser	Fasergruppe	Leitungs-geschwindigkeit	Funktion
3–20 µm	A α	80–120 m/s	Motorische Impulse, afferente Impulse von Muskelspindeln und Sehnenorganen
	β	60 m/s	Berührungsimpulse der Haut
	γ	40 m/s	Efferente Impulse zu den kontraktile Abschnitten der intrafusale Muskelfasern
	δ	20 m/s	Impulse von Mechanorezeptoren, Kalt-, Warm- und Schmerzrezeptoren der Haut (rasche Schmerzfasern)
1–3 µm	B	10 m/s	Präganglionäre vegetative Fasern
1 µm (marklos)	C	1 m/s	Postganglionäre vegetative Fasern und afferente Fasern des Grenzstrangs, Impulse von Mechano-, Kalt- und Warmrezeptoren, langsame Schmerzfasern

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, enthalten die Mechanorezeptoren Fasern der Gruppe A β , A δ und C. Sie unterscheiden sich jedoch nicht nur durch die Fasergruppen, sondern auch durch das individuelle Adaptationsverhalten an einen Reiz. Adaptation an einen Reiz bedeutet hierbei den Empfindlichkeitsverlust eines Rezeptors bei anhaltender Stimulation (6).

Man unterscheidet zwischen langsam adaptierenden (SA = slowly adapting) und schnell adaptierenden (RA = rapidly adapting) Mechanorezeptoren (4).

Zu den SA-Rezeptoren zählen die Merkel-Zellen sowie die Ruffini-Körperchen. Meißner- und (Vater-)Pacini-Körperchen sowie die Haarfollikelrezeptoren (in der behaarten Haut) zählen zu den RA-Rezeptoren (4).

Tab. 2: Überblick über Mechanorezeptoren, Lokalisation und Funktion (7)

Mechanorezeptor	Lokalisation	Sensortyp	Reizantwort
Merkel-Zellen	Unbehaarte Haut (subepidermal)	- SA-I-Rezeptor - PD-Sensor	Messen Druckstärke und Reizdauer senkrecht zur Hautoberfläche. Ohne Reiz nicht aktiv.
Merkel-Tastscheiben	Behaarte Haut (subepidermal)		
Ruffini-Körperchen	Unbehaarte und behaarte Haut (Korium), Schleimhäute, Gelenkkapseln	- SA-II-Rezeptoren - P-Sensor	Reiz ist Hautdehnung. Spontan aktiv.
Meißner-Körperchen	Unbehaarte Haut	- RA-Rezeptoren - D-Sensor	Reaktion auf bewegte mechanische Hautreize. Keine Antwort auf konstanten Reiz.
Haarfollikel	Behaarte Haut		
(Vater-)Pacini-Körperchen	Behaarte und unbehaarte Haut (Subcutis)	- RA-Rezeptoren - D-Sensor - PC-Sensor	Reaktion nur auf Beschleunigung, d. h. auf Vibration, 60–600 Hz. Optimum bei 250 Hz.

SA-Rezeptoren:

- Merkel-Zellen (SA-I-Rezeptoren):

Merkel-Zellen befinden sich in der basalen Epidermis unbehaarter und behaarter Haut (4). Von allen Mechanorezeptoren liefern sie die höchste räumliche Auflösung, da die Empfindlichkeit für bewegte Objekte circa 10-fach besser ist als für starre Reize (8). Merkel-Zellen kodieren somit (leichte) Druck- und Berührungsreize (4) (9).

- Ruffini-Körperchen (SA-II-Rezeptoren):

Ruffini-Körperchen sind sowohl in der behaarten, als auch in der unbehaarten Dermis anzutreffen. Sie reagieren auf Dehnung der Haut, somit kodieren sie für (lang anhaltende) Druckreizung. Im Vergleich zu den Merkel-Zellen ist die Adaptation der Ruffini-Körperchen langsamer (4).

RA-Rezeptoren:

- Meißner-Körperchen:

Meißner-Körperchen finden sich nur in unbehaarten Hautarealen (oberflächliche Dermis).

Hierbei kodieren sie für die Gefühlsqualität (der sich schnell ändernden) Berührung und Vibration des niedrigen Frequenzbereichs (5–50 Hertz (Hz)) (4).

- Pacini-Körperchen:

Die (Vater-)Pacini-Körperchen (auch PC-Rezeptoren genannt) finden sich in der Subkutis.

Sie reagieren auf Beschleunigung und kodieren somit die hochfrequente Vibrationsempfindung (100–400 Hz) (4) (8) (10).

Dabei adaptiert der PC-Rezeptor sehr schnell, da er nur auf den Beginn (oder das Ende) eines Reizes mit Generierung von 1–2 Aktionspotentialen reagiert (4) (8).

Trifft ein mechanischer Reiz auf die Haut, so wird jenes Neuron, welches das dementsprechende Hautareal innerviert, erregt. Jener Hautbereich, welcher durch ein

Neuron sensibel innerviert wird, nennt man rezeptives Feld (11). Innerhalb eines rezeptiven Feldes finden sich Unterschiede in der Empfindlichkeit, zudem überschneiden sich rezeptive Felder teilweise miteinander, sodass ein mechanischer Reiz mehrere rezeptive Felder stimulieren kann (8).

Gemäß der Rezeptorverteilung sowie der Neuronendichte im definierten Hautareal unterscheidet sich die Größe der rezeptiven Felder.

Oberflächliche Mechanorezeptoren bilden im Vergleich zu tief liegenden Mechanorezeptoren kleinere rezeptive Felder aus (8). Mehr Rezeptoren bilden somit kleinere rezeptive Felder aus, wodurch die räumliche Auflösung verbessert wird (8). Die Dichte der rezeptiven Felder nimmt im Verlauf der Hand von palmar bis zu den distalen Phalangen zu (12).

An Stellen sehr guter räumlicher Auflösung (z. B. der Fingerkuppe) beträgt der Durchmesser eines rezeptiven Feldes 1–2 mm (8).

1.2.2. Gefühlsqualitäten:

- Vibration:

Die hochfrequente Vibration wird durch die (Vater-)Pacini-Körperchen durch Reaktion auf Beschleunigung vermittelt. Sie reagieren bei Vibrationsfrequenzen zwischen 100 Hz und 400 Hz, die optimale Frequenz zur Erregung der (Vater-)Pacini-Körperchen wird mit 250 Hz angegeben (7) (8).

Sie sind aus mehreren Lamellen aufgebaut, welche das unmyelinisierte Axonende zwiebelschalenartig umgeben (13). Durch Stimulation werden zunächst die äußeren Lamellen verformt und das Axonterminale kurzzeitig erregt, während fortbestehende Reizung durch die Lamellenverformung das Axonterminale nicht mehr erreichen kann (8), da der größte Anteil der Verformung durch die äußerste Lamellenschicht abgefangen wird (16).

Somit reagieren (Vater-)Pacini-Körperchen auf Grund ihres Aufbaus nur auf Beginn oder Ende eines Reizes (14) (15), die lamellenartige Struktur erklärt zudem ihr extrem schnelles Adaptationsverhalten (16).

Niedrigere Vibrationsfrequenzen werden durch die Meißner-Körperchen kodiert, die am empfindlichsten auf Vibrationsfrequenzen zwischen 20 Hz und 50 Hz reagieren (4).

Das Meißner-Körperchen besitzt ebenfalls einen Aufbau aus Lamellen, zwischen welchen sensible Axone enden (4).

- Druck:

Die Empfindung von Druck wird durch die Merkel-Zellen und Ruffini-Körperchen kodiert.

Histologisch sind Merkel-Zellen im gewöhnlichen Lichtmikroskop schwer zu erkennen, immunhistochemisch jedoch mit dem Marker Zytokeratin (CK) 20 am besten zu identifizieren (17). Elektronenmikroskopische Darstellungen der Merkel-Zelle zeigen viele kleine, dicht gepackte Vesikel im Zytoplasma, nahe des marklosen Axons (17). Es wurde beschrieben, dass mechanische Stimulation zum Einstrom von Calcium-Ionen in die Merkel-Zelle führt, woraufhin Neurotransmitter (eventuell Glutamat) oder Neuromodulatoren ausgeschüttet werden (18) (19), jedoch ist die genaue Signalübertragung noch nicht gänzlich aufgeklärt (20).

Das Innere der Ruffini-Körperchen besteht aus Schwann'schen Zellen und Kollagen, welches von einem einzigen marklosen Neuron versorgt wird. Nach außen umgeben die Ruffini-Körperchen 4–5 Perineuralzellschichten (21). Sie reagieren auf Hautdehnung und liefern als Teil der Propriozeptoren Information über Stellung der Finger und Hand (21) (22).

- Berührung:

Die Gefühlsqualität Berührung wird hauptsächlich durch die Meißner-Körperchen kodiert.

Meißner-Körperchen sind oval, von Schwann'schen Zellschichten umgeben und meist von einer A β -Faser innerviert (21). Sie sind Geschwindigkeitssensoren, bilden kleine rezeptive Felder aus und reagieren am empfindlichsten auf Reize von 5–100 Hz (23).

Der genaue Transduktionsprozess der Meißner-Körperchen ist bislang nicht ausreichend geklärt (21), jedoch zeigen neuere Studien einen Zusammenhang zwischen dem KCNQ 4-Kaliumkanal und der Empfindlichkeit der Meißner-Körperchen (24).

Tab. 3: Afferenz, adäquater Reiz, Adaptationsverhalten und Funktion der Mechanorezeptoren (4) (8)

Rezeptor	Afferente Faser	Adäquater Reiz	Adaptation	Funktion
Merkel-Zellen	A β	Hautdeformation	SA-I	Druck
Ruffini-Körperchen	A β	Hautdeformation, Hautdehnung, Abscherung	SA-II	Druck, Scherkräfte
Meißner-Körperchen	A β	Hautberührung, Vibration	RA	Berührung, nieder- frequente Vibration (20–50 Hz)
(Vater-) Pacini-Körperchen	A β	Vibration	RA/PC	Höher- frequente Vibration (ca. 250 Hz)

1.2.3. Reizfortleitung:

Wird ein Rezeptor von einem mechanischen Reiz erregt, so wird dieser vom Rezeptor in ein elektrisches Signal umgewandelt. Dieses Signal nennt sich Rezeptorpotential, den Vorgang der Umwandlung nennt man Transduktion (25). Bei der Transduktion spielen unter anderem Ionenkanäle, Integrine, Cadherine, Caveolae und Teile des Zytoskeletts eine Rolle (26) (27). Die Umwandlung in ein elektrisches Signal erfolgt durch die mechanosensitiven Kationenkanäle Piezo1 und Piezo2 (25) (28) (29) (30).

Die Größe des entstehenden Rezeptorpotentials richtet sich nach der Intensität der Stimulation (25) (31). Das Rezeptorpotential wird vor der ersten Myelinscheide, wenn es überschwellig ist, gemäß dem „Alles-oder-Nichts“-Prinzip in Aktionspotentiale umgewandelt, der sogenannten Transformation (25). Dabei gilt jedoch nicht, dass ein höheres Rezeptorpotential ein höheres Aktionspotential generiert, sondern es erfolgt die Transformation in Aktionspotentialfrequenzen, was bedeutet, dass die Intensität und Dauer eines Reizes über die Aktionspotentialfrequenz kodiert wird (25).

Die Aktionspotentiale erreichen das ZNS durch saltatorische Erregungsleitung. Diesen Vorgang nennt man Konduktion (25).

Die Fortleitung der Afferenzen der Mechanorezeptoren ins ZNS erfolgt über den Vorderseitenstrang (Funiculus anterolateralis) sowie die Hinterstrangbahn (Funiculus posterior).

Der Vorderseitenstrang vermittelt die sogenannte protopathische Sensibilität. Hierzu gehören Thermosensibilität, Nozizeption, Propriozeption sowie grobe Berührungs- und Druckwahrnehmung (32). Dabei wird die Schmerz- und Temperaturempfindung durch den Tractus spinothalamicus lateralis, vor allem lang andauernder, dumpf empfundener Schmerz durch den Tractus spinoreticularis und grobe Berührungs- und Druckwahrnehmung sowie grobe Propriozeption durch den Tractus spinothalamicus anterior repräsentiert.

Die Hinterstrangbahn beinhaltet die sogenannte epikritische Sensibilität. Sie vermittelt die genaue Wahrnehmung für Berührung, Druck, Vibration und Propriozeption (32).

Auf Rezeptorebene erfolgt zunächst die Aufnahme des Reizes durch die Axone der 1. Neurone (die Zellkerne dieser Neurone befinden sich in den Spinalganglien), welcher über das Hinterhorn ins Rückenmark weitergeleitet wird. Hiernach unterscheiden sich weiterer Verlauf der Nervenzellen sowie Umschaltungsort auf nachfolgende Neurone.

Die afferenten Nervenfasern der protopathischen Sensibilität werden im Hinterhorn des Rückenmarks auf die sogenannten Strangzellen (2. Neurone) umgeschaltet, welche auf Rückenmarksebene (in der Commissura alba anterior) kreuzen und auf der kontralateralen Seite des Rückenmarks nach kranial ziehen. Der Tractus spinothalamicus anterior setzt sich bis zum Thalamus (Nucleus (Ncl.) ventralis posterolateralis) fort, wo die Umschaltung auf das 3. Neuron erfolgt und führt im weiteren Verlauf über die Capsula interna zum Gyrus postcentralis (32) (33).

Die afferenten Nervenfasern der epikritischen Sensibilität ziehen ungekreuzt, ohne Umschaltung und das Hinterhorn umgehend im Hinterstrang kranialwärts, bestehend aus Fasciculus gracilis (Afferenzen von unterer Extremität und distalem Rumpf) und Fasciculus cuneatus (Afferenzen von oberer Extremität und kranialem Rumpf). Die beiden Fasciculi verlaufen kranialwärts zur Medulla oblongata, wo erst die Umschaltung auf das 2. Neuron (Ncl. gracilis und Ncl. cuneatus) und hiernach erst die Kreuzung zur Gegenseite erfolgt, die weitere Bahn verläuft als Lemniscus medialis ebenfalls zum Ncl. ventralis posterolateralis des Thalamus und nach erneuter Umschaltung auf das 3. Neuron ebenfalls über die Capsula interna zum Gyrus postcentralis (32) (33) (34).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über Rezeptortyp, adäquaten Reiz, afferente Fasergruppe sowie spinale Reizfortleitung der Gefühlsqualitäten Druck, Spannung, Berührung und Vibration.

In Abbildung 1 sind die aufsteigenden sensiblen Bahnen der epikritischen und protopathischen Sensibilität in Rückenmark und Gehirn schematisch dargestellt.

Tab. 4: Rezeptortyp, adäquater Reiz, afferente Faser sowie Fortleitung gemäß der Gefühlsqualität (4) (8) (32)

Gefühls- qualität	Mechanorezeptor	Adäquater Reiz	Afferente Faser	Fortleitung
Druck/ Spannung	Merkel-Zelle, Ruffini-Körperchen	Haut- deformation Hautdehnung	A β	Grober Druck: Vorderseitenstrang (Tractus spino- thalamicus anterior) Feiner Druck: Hinterstrangbahn
Berührung	Meißner- Körperchen	Haut- berührung	A β	Grobe Berührung: Vorderseitenstrang (Tractus spino- thalamicus anterior) Feine Berührung: Hinterstrangbahn
Vibration	Meißner- Körperchen, (Vater-)Pacini- Körperchen	Vibration (5–100 Hz), Vibration (50–400 Hz)	A β	Hinterstrangbahn

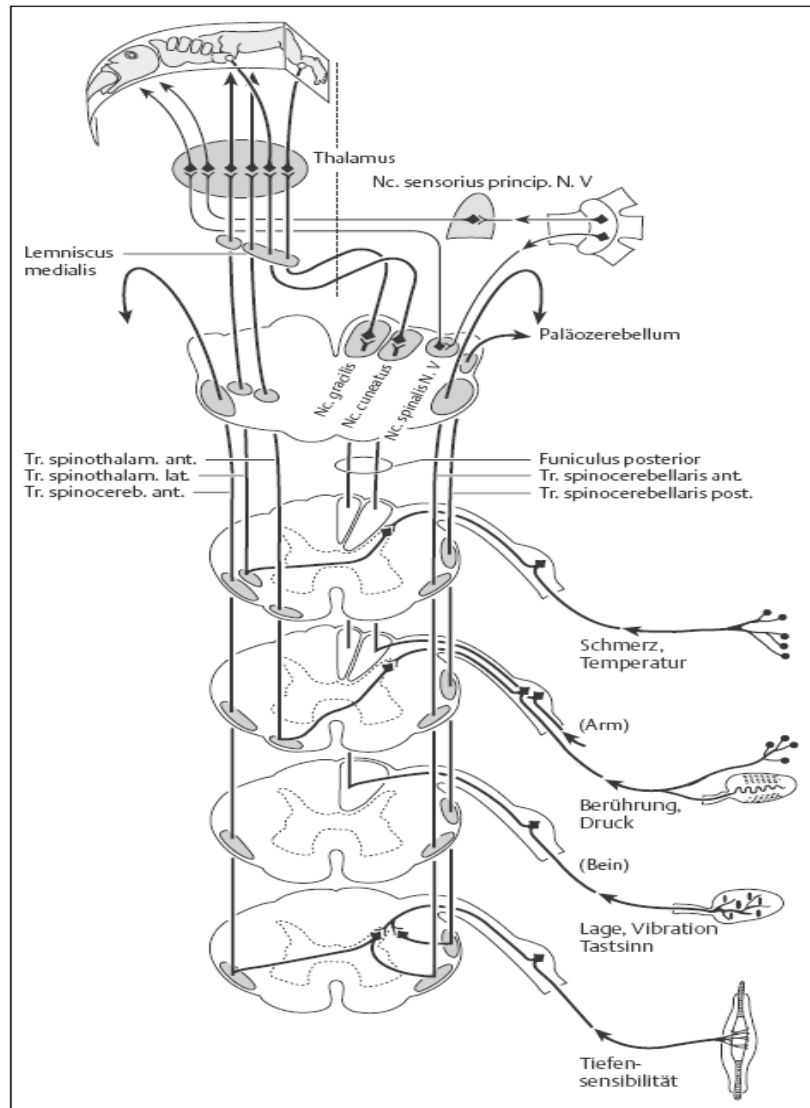


Abb. 1: Sensible aufsteigende Bahnen in Rückenmark und Gehirn (34)

1.2.4. Somatosensorischer Kortex:

Die 4 Areae 3a, 3b, 1 und 2 nach Brodman (35) des Gyrus postcentralis des Parietallappens gehören zum primären somatosensorischen Kortex (SI). Ventrokaudal von SI befindet sich der deutlich kleinere sekundäre somatosensorische Kortex (SII) (8). Die verschiedenen Areae sind miteinander verbunden, so erhalten 3a und 3b reichlich Information vom Thalamus (im Vergleich zu SII, 1 und 2), welche ihrerseits im Austausch mit Areae 1 und 2 stehen (8). SI bildet kortikal die kontralaterale Oberfläche des menschlichen Körpers ab.

Hierbei spielt die Rezeptordichte eine Rolle, denn je höher diese ist, desto größer wird dieser Bereich im Kortex repräsentiert. So entsteht ein im Vergleich zum normalen Körperbau eines Menschen der verzerrte „sensorische Homunculus“ (siehe Abbildung 2) (4) (8).

Den verschiedenen Areae von SI werden unterschiedliche Funktionen zugeordnet. Area 3a erhält Informationen der Propriozeption (4) (8), zudem wird Area 3a eine Rolle in der Kontrolle der Körperhaltung und, durch seine intensiven Verbindungen zu anderen Areae, unter anderem dem Motorkortex (4), der Koordination von Bewegungen zugeschrieben (36) (37).

Die Area 3b verarbeitet die Signale der Mechanorezeption (SA- und RA-Hautrezeptoren) (4) (8) (38) (39), während Area 1 lediglich Informationen von RA-Rezeptoren erhält (8). Es wird angenommen, dass Area 3b und Area 1 durch ihre Afferenzen die zweidimensionale Wahrnehmung verarbeiten (40). Hierfür finden sich sowohl erregende, als auch hemmende Bereiche, welche ihren Beitrag zur hohen räumlichen Auflösung leisten (4) (39) (40).

Neurone der Area 1 reagieren zudem sehr empfindlich auf die Wahrnehmung der Richtung eines bewegten Objektes (41).

Area 2 erhält Informationen der Haut über Areae 3b und 1 sowie der Propriozeptoren und spielt zusammen mit SII eine Rolle in der Verarbeitung der Wahrnehmung von dreidimensionalen Objekten (8) (40). Area 2 wird zudem eine integrative Funktion zugeschrieben (8), da sie beispielsweise bei willkürlichen Handbewegungen in Richtung eines Objektes sowie bei Ergreifen jenes Gegenstandes aktiviert ist (4) (42).

Der sekundäre somatosensorische Kortex verarbeitet Impulse von SI und Thalamus und steht seinerseits mit Amygdala und Hippocampus in Verbindung (4) (8) (43).

Es ist beschrieben, dass SI nur die kontralaterale, SII hingegen beide Körperhälften repräsentiert (4) (8) (44) (45). Neuere Untersuchungen ergaben jedoch Hinweise für die somatosensorische Verarbeitung beider Körperhälften durch SI (44) (46) (47) (48).

Es ist gezeigt worden, dass Area 2 auf ipsilaterale Stimulation reagiert (47), zudem konnte durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) nach unilateraler Stimulation eines Fingers die ipsi- und kontralaterale Aktivierung der Areae 3b und 1 dokumentiert werden (48).

Als höhergeordnete Instanz wird SII integrierende Funktionen zugeschrieben, durch

Verbindungen zum limbischen System (8) beispielsweise die Erinnerung an Berührungen (49). Außerdem wurde gezeigt, dass SII nicht nur bei taktilem Reiz am eigenen Körper, sondern auch bei Beobachtung taktiler Stimuli bei anderen Personen aktiviert wird (50), des Weiteren wurde eine Verletzung von SII als organische Ursache einer Körperschemastörung in Betracht gezogen (45).

1.3. Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose:

1.3.1. Allgemeines:

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Entmarkungskrankheit des ZNS, die häufig mit rezidivierenden schubförmigen neurologischen Symptomen einhergeht (51). Die Prävalenz der MS wird für die Bundesrepublik mit circa 120 000 Patienten, die jährliche Neuerkrankungsrate mit 3/100 000 Einwohnern angegeben, wobei das Haupterkrankungsalter zwischen der 2. und 4. Lebensdekade liegt und bezüglich der Geschlechterverteilung Frauen häufiger betroffen sind (51) (52) (53). Ein hohes Erkrankungsrisiko wurde für das nördliche Europa, die USA, das südliche Australien und Neuseeland beobachtet, während es am Äquator am niedrigsten ist (51). Die Verlaufsformen der MS werden hauptsächlich in schubförmig remittierend (60 %), schubförmig progredient (30 %) und primär chronisch (10 %) eingeteilt (51). Zudem gibt es maligne Verlaufsformen der MS (Marburg-Variante), welche in Schüben schwere neurologische Symptomatik ohne Remission hervorrufen, rasch progredient verlaufen und innerhalb der ersten fünf Jahre zum Tod oder schweren Behinderungen führen (53). Histopathologisch zeigen sich disseminierte Entmarkungsherde (durch Untergang der Myelinscheiden) in Gehirn und Rückenmark von 2–10 mm Durchmesser sowie Axondestruktion und reaktive lokale Wucherungen der Astrozyten (52) (53).

1.3.2. Ätiologie und Pathogenese:

Während die genaue Ätiologie der MS noch nicht vollständig geklärt ist, geht die aktuelle Forschung bezüglich der Pathogenese von einer multifaktoriellen Genese durch Umweltfaktoren, genetischer Disposition und einer autoimmunen Reaktion aus (53) (54).

Bezüglich der Umweltfaktoren sind (Virus-)Infektionen (vor allem Epstein-Barr-Virus, EBV) sowie Vitamin D-Mangel und Rauchen diskutiert worden (54) (55) (56) (57),

genetische- sowie Zwillingsstudien ergaben Hinweise auf einen Zusammenhang der Erkrankung mit dem humanen Leukozytenantigensystem (HLA-System) (53), wobei HLA-DRB1*15 die größte Bedeutung beigemessen wird (55) (58) (59).

Neuere Studien beschreiben Micro-Ribonukleinsäure (Micro-RNA/miRNA) und deren Regulation in Bezug auf die Funktionalität der Blut-Hirn-Schranke (60) (61) sowie deren Dysregulation bei MS-Patienten (beispielsweise miRNA-155 und miRNA-326) (55) (62), sodass miRNA als zukünftige Biomarker in Betracht gezogen werden (55) (62) (63).

1.3.3. Symptomatik:

Die Frühsymptome der MS unterscheiden sich je nach Verlauf. Der schubförmig remittierende Verlauf geht meist mit Seh- und Sensibilitätsstörungen einher (Erkrankungsalter meist < 30 Jahre), während beim selteneren primär chronischen Verlauf ein späteres Erkrankungsalter (> 30 Jahre) sowie spastische Paresen überwiegen (53).

Anhand der Anzahl und Lokalisation der Demyelinisierungsherde gestaltet sich die klinische Symptomatik vielseitig. Sensibilitätsstörungen werden bei Krankheitsbeginn von knapp 50 % der Patienten beschrieben, entweder an einer Gesichts-, Körperhälfte oder der distalen Extremität (51).

Weitere Symptome sind motorische Störungen (z. B. Paresen), Sehstörungen (Retrobulbärneuritis und Doppelbilder durch Befall der Hirnnerven, bzw. zentralen Verschaltungen), Gangstörungen sowie zerebelläre Symptome (Intentionstremor und Dysarthrie), Störungen des vegetativen Nervensystems (Miktionsstörung), der Psyche (organisch bedingte affektive Störungen) und der Kognition (mnestische Störungen) (51) (53).

1.3.4. Therapie:

Die Therapie der MS lässt sich in die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie unterteilen. Die nicht-medikamentöse Therapie umfasst beispielsweise die logopädische, physio- und ergotherapeutische Behandlung der Patienten.

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der jeweiligen Verlaufsform und gliedert sich stufenweise in Schub-, Basis- und Eskalationstherapie (53) durch

immunsuppressive Substanzen, welche die Entzündungsreaktion mildern.

Die Therapie des akuten Schubes besteht aus hochdosierter intravenöser Glucocorticoid-Gabe über 3–5 Tage (51) (53) (64).

Die Basistherapie setzt sich aus Interferon-beta-Präparaten und Glatirameracetat zusammen (65) (66) (67) (68), während die Eskalationstherapie aus Fingolimod und Natalizumab besteht (65) (68) (69).

Des Weiteren beinhaltet die Stufentherapie der MS zudem unselektive Immunsuppressiva wie beispielsweise Mitoxantron und Azathioprin (65) (70) (71). Cyclophosphamid und Methotrexat sind, zumindest in Deutschland nicht zur Behandlung der MS zugelassen, die Therapie mit der jeweiligen Substanz kann jedoch im Einzelfall („Off-label“) erwogen werden (65).

Die weitere medikamentöse Therapie richtet sich nach den individuellen Symptomen des Patienten (Spastik, Blasenstörung, Depression, Schmerzen) (53) (65) (sogenannte „symptomatische Therapie“).

1.4. Neurologische Untersuchung:

1.4.1. Klinische Untersuchung:

Die neurologische Untersuchung beinhaltet die Inspektion (beispielsweise Gangbild, Bewegungsmuster, Atrophien von Muskelgruppen, Schweißanomalien, Inspektion der Haut für Hinweise auf neurokutane Syndrome, Ex- oder Enophthalmus) sowie die körperliche Untersuchung des Patienten. Hierzu gehört die Überprüfung der Beweglichkeit der Halswirbelsäule (HWS) sowie Zeichen für Nackensteife (Meningismus aber auch Lhermitte-Zeichen). Die weitere neurologische Untersuchung setzt sich aus Testung der Hirnnerven, Motorik, Koordination, Reflexe, Sensibilität sowie Erhebung des neuropsychologischen Status zusammen.

Die Sensibilitätsprüfung erfolgt durch beidseitige simultane Berührung verschiedener Hautbereiche. Störungen werden als Hyperästhesie (gesteigerte Gefühlswahrnehmung), Hypästhesie (verminderte Gefühlswahrnehmung) oder Anästhesie (aufgehobene Gefühlswahrnehmung) bezeichnet, die veränderte Qualität einer Berührungswahrnehmung wird Dysästhesie genannt (72). Die Erhebung des Schmerzempfindens eines Patienten kann sich als Hyperalgesie (gesteigertes Schmerzempfinden), Hypalgesie (vermindertes Schmerzempfinden) oder Analgesie

(aufgehobenes Schmerzempfinden) darstellen, das Temperaturempfinden als Thermhypästhesie (vermindertes Temperaturempfinden) oder Thermanästhesie (aufgehobenes Temperaturempfinden) (72).

Die Bewegungswahrnehmung als Prüfung der Propriozeption erfolgt durch passives Bewegen der Endglieder von Hand oder Fuß, durch Hinzunahme eines Weber-Tastzirkels kann die Zweipunktdiskrimination zur Erhebung der räumlichen Wahrnehmung getestet werden (72).

Das Vibrationsempfinden (Pallästhesie) wird durch die Rydel-Seiffer-Vibrationsgabel geprüft, pathologische Befunde werden als Pallhypästhesie (verminderte Vibrationswahrnehmung) oder Pallanästhesie (aufgehobene Vibrationswahrnehmung) bezeichnet.

1.4.2. Neurographien:

Die Neurographie basiert auf dem Prinzip der supramaximalen Reizung eines peripheren Nerven durch einen definierten Rechteckstromimpuls (73).

Durch proximale und distale Elektrostimulation, Ableitung des Summenantwortpotentials eines Muskels (EMAP) oder sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) durch Oberflächenelektroden nach jenem Reiz und gemessener Distanz kann gemäß der Formel $\text{Geschwindigkeit} = \text{Weg} : \text{Zeit}$ die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) errechnet werden (72) (73).

Die motorische NLG wird an oberer Extremität meist am Nervus (N.) medianus und an der unteren Extremität am N. tibialis untersucht, während die sensible NLG durch Reizung des N. suralis erfolgt. Die sensible Neurographie kann in orthodromer (Reizung distal, Ableitung proximal) oder antidromer (Reizung proximal, Ableitung distal) Weise erfolgen, jedoch sind die abgeleiteten SNAP-Amplituden sehr niedrig, sodass die Mittelung („Averaging“) mehrerer Reize erfolgen muss (72) (73).

Neben der motorischen und sensiblen NLG wird auch die Amplitude von EMAP und SNAP durch die Neurographie erfasst sowie die distal motorische Latenz (DML) und die F-Welle. Diese wird durch die Reflexion der Erregung an der motorischen Vorderhornzelle generiert, da nach Stimulation eines Nerven die Erregung in beide Richtungen (also auch antidrom, d. h. Richtung Rückenmark) fortgeleitet wird. Über die F-Wellen-Ableitung können somit durch distale Nervenreizung Rückschlüsse auf

rückenmarksnahe Nervenabschnitte gezogen werden (73).

Die Neurographie kann somit den Ort der Schädigung eines peripheren Nerven detektieren und lässt meist die Unterscheidung zwischen axonalem und demyelinisierendem Nervenschaden zu (72).

Während bei demyelinisierenden Erkrankungen die NLG deutlich, die Amplitude leicht reduziert und die distale Latenz verlängert ist, zeigt sich bei axonaler Schädigung die NLG normal oder leicht, jedoch die Amplitude (proximal und distal) reduziert (73).

Als Einflussgrößen und eventuelle Störfaktoren der Neurographie sind Innervationsanomalien (beispielsweise Nervenastomose), submaximale Reizung, Alter des Patienten und Temperatur zu nennen (73).

1.4.3. Evozierte Potentiale:

Die zerebralen Antworten auf peripher gesetzte Reize können als sogenannte evozierte Potentiale kortikal abgeleitet werden. Hierfür erfolgt die Mittelung („Averaging“) der durch die Elektroenzephalographie (EEG) erfassten elektrischen Aktivität des Gehirns (73), getriggert durch die Reizsetzung. Durch diesen Vorgang, meist 200–500 Mal, erfolgt eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, wodurch das in Bezug auf die Stimulation systematisch auftretende hirnelektrische Potential gegenüber unsystematischer Hirnaktivität und Artefakten (sogenanntes „Rauschen“) hervorgehoben wird.

Durch die evozierten Potentiale können sowohl Strukturen der peripheren, als auch der zentralen Reizfortleitung überprüft werden (72). Hierbei unterscheidet man visuell evozierte Potentiale (VEPs), akustisch evozierte Potentiale (AEPs) sowie somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs). Die sogenannten motorisch evozierten Potentiale (MEPs) unterscheiden sich von den vorherig genannten Potentialen dahingehend, dass hierbei die Reizsetzung durch Magnetstimulation zentral und die Ableitung peripher (am Muskel) erfolgt (73).

- Visuell evozierte Potentiale:

Für die Erhebung der VEPs werden dem Probanden visuelle Stimuli in Form eines Schachbrettmusters (mit abwechselnder Schwarz-Weiß-Umkehr) oder Lichtblitzen via Monitor präsentiert. Während der Patient einen zentralen Punkt des Schachbretts fixiert, erfolgt die Schwarz-Weiß-Umkehr mit einer Frequenz von 1–2 Hz knapp 130 Mal bei Signalableitung am okzipitalen Kortex (73). Um die Reizleitung des visuellen Systems zu beurteilen, hat sich die Beurteilung einer Gipfellatenz eines frühen Potentialkomplexes bewährt, welche sich nach einer Latenzzeit von etwa 100 ms als positiver Ausschlag darstellt und als P2 (oder P100) bezeichnet wird (72). Die Latenzzeit dieser Hauptschwankung nach 100 ms ermöglicht bei hoher individueller Variabilität der VEPs eine Bewertung in physio- oder pathologische Reizfortleitung (73). Somit werden durch die VEPs Hinweise für eine akute oder durchgemachte Retrobulbärneuritis gefunden, was vor allem beim Verdacht auf eine Erkrankung an MS eine Rolle spielt (siehe 1.3.3.).

Ein pathologischer VEP-Befund ist jedoch kein Beweis für eine demyelinisierende Läsion, weswegen sich nach pathologischer Befunderhebung eine augenärztliche Untersuchung anschließen sollte (72) (73).

- Akustisch evozierte Potentiale:

Für die Ableitung der AEPs erfolgen monaurale oder binaurale akustische Reize durch 1000–2000 Klicklaute, die Antwortpotentiale innerhalb der ersten 9 ms in Form von 5 bis 7 Wellen generieren, welche die unterschiedlichen Stationen des Hörbahnverlaufes darstellen (72) (73).

Durch die Zuordnung der Peaks der Wellen I–VII sowie der Interpeaklatenzen kann eine Beurteilung der akustischen Reizleitung erfolgen, beispielsweise repräsentieren die Peaks der ersten beiden Wellen den ipsilateralen Hörnerven, die Peaks der dritten bis fünften Welle bilaterale Strukturen des Hirnstamms (73).

- Somatosensorisch evozierte Potentiale:

Somatosensorisch evozierte Potentiale werden durch Applikation eines elektrischen Stimulus an einem peripheren Nerven kortikal über dem primären somatosensorischen Areal (Lokalisation nach dem internationalen „10–20“-System, siehe Abbildung 2 sowie Abbildung 8) abgeleitet, die Ableitung kann jedoch auch an anderer Stelle, wie beispielsweise am Plexus brachialis, der Wirbelsäule oder dem Mastoid erfolgen (72).

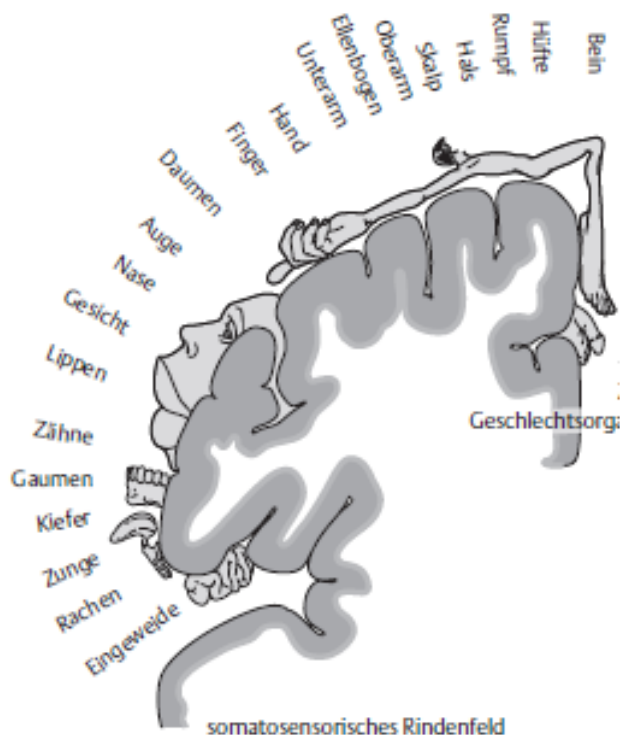


Abb. 2: Schematische Darstellung der kortikalen Repräsentation verschiedener Körperregionen im postzentralen somatosensorischen Kortex beim Menschen (52)

Die Reizsetzung erfolgt an einem sensible Fasern enthaltenden peripheren Nerven. Dadurch wird eine Impulswelle hervorgerufen, die an verschiedenen Ableitorten (obere Extremität: Erb-Punkt, HWK6/7/ HWK2, untere Extremität: Lendenwirbelkörper (LWK)1 bis LWK5) und schließlich kortikal am kontralateralen Gyrus postcentralis abgeleitet werden kann (73) (74).

Die Antwortpotentiale auf den peripher gesetzten Reiz ermöglichen dadurch eine Beurteilung der Reizfortleitung im sensiblen System, eine Lokalisation etwaiger

Läsionen (72) sowie die Möglichkeit der Objektivierung der Sensibilitätswahrnehmung (74). Zudem können nach Reizung bestimmter Hautareale Dermatome-SEPs abgeleitet werden, die Hinweise für radikuläre Läsionen erbringen können (73) (74) (75) (76) (77). Wird ein gemischter peripherer Nerv für die Ableitung der SEPs gereizt, so wird die Reizstärke so gewählt, dass die Kontraktion des motorisch innervierten Muskels zu sehen ist, während bei Stimulation eines rein sensiblen Nerven die Reizstärke so eingestellt wird, dass sie die Wahrnehmungsschwelle etwa 3–4 Milliampere (mA) übersteigt (74).

Zur Beurteilung der kortikal abgeleiteten SEPs erfolgt nach Signalmittelung von etwa 200 bis 500 Antwortpotentialen die Potentialdarstellung und Bestimmung der Latenzzeiten und Amplituden (74). Die Potentiale zeigen sich dabei „M-förmig“, die Peaks werden gemäß positivem oder negativem Ausschlag mit P/N und nach ihrer ungefähren Latenz benannt (73) (78).

Bei Stimulation des N. medianus zeigt sich bei kortikaler Ableitung nach circa 20 ms ein negativer Peak, welcher als N20 bezeichnet wird, während bei Stimulation des N. tibialis das kortikale Antwortpotential P40 registriert werden kann (73) (79). N20 beschreibt den kortikalen Primärkomplex und wird von manchen Autoren mit N1 bezeichnet, analog dazu kann P40 mit P1 gleichgesetzt werden (73). Die Ausschläge der Peaks und deren Latenzen können anatomischen Strukturen zugeordnet werden, so repräsentiert beim SEP der oberen Extremität N9 den Plexus brachialis, N11 die Hinterstränge, N13 die zervikale Potentialantwort (N13b = Potential des Ncl. cuneatus), P14 wird Strukturen nahe dem Foramen magnum zugeschrieben, N18 stellt subkortikale Antwortpotentiale dar, während N20 durch die Antwort des Gyrus postcentralis (Area 3b) sowie thalamokortikale Strukturen generiert wird (73) (74) (78) (80) (siehe Abbildung 3).

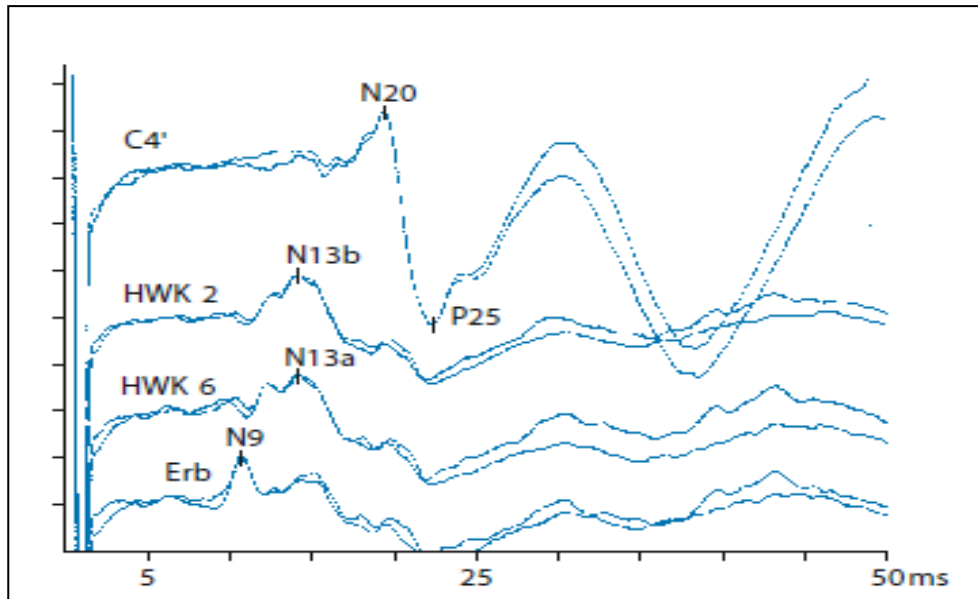


Abb. 3: Medianus-SEP in Vierkanaltechnik, Normalbefund.
 Überlagerung zweier getrennter Ableitungen zur Demonstration der Reproduzierbarkeit.
 N20 = 19,5 ms, P25 = 22,2 ms, Verstärkung 1,25 mV/div für die kortikale Reizantwort.
 N13b = 14,1 ms, N13a = 14,1 ms, N9 = 10,5 ms; Verstärkung 2,5 μ V/div für die
 zervikalen und Erb-Reizantworten (73)

Die späten Potentiale P45, N60 und P/N100 werden durch kognitive Prozesse beeinflusst (74) (78), weswegen sie womöglich Potentiale des sekundären somatosensorischen Kortex oder des Assoziationskortex darstellen (81) (82) (83). Neuere Studien haben einen Zusammenhang zwischen Amplitudenzunahme später SEP-Komponenten und der Ausführung von Willkürbewegungen gezeigt, sodass eine Verbindung zwischen somatosensorischem Kortex und Motorkortex diskutiert wurde (84) (85) (86) (87).

Analog zum Medianus-SEP kann man auch bei Stimulation des N. tibialis Komponenten des entsprechenden SEP-Komplexes den anatomischen Strukturen zuordnen: N10 kann in der Kniekehle detektiert werden, N20 repräsentiert auf Höhe LWK5 die Cauda equina, N30 den Nucleus gracilis, bzw. die Hinterstränge und P40 die Area 3b des Gyrus postcentralis sowie thalamokortikale Strukturen (73) (74) (78).

Einflüsse auf die SEP-Latenzen und Amplituden wurden für Alter des Probanden, Körperlänge, Geschlecht, Schlaf, Temperatur, Medikamente, Aufmerksamkeit und Lagerung der Extremität beschrieben (74) (88) (89) (90) (91).

So fallen beispielsweise die Amplituden früher SEP-Komponenten im Alter größer aus, bei Frauen sind die Latenzzeiten kürzer, höhere Temperaturen verkürzen die Latenzen, niedrige Temperaturen verlängern sie (74).

Der kortikale SEP-Verlust ist als pathologisch zu werten sowie Latenzverzögerungen, die bezüglich einer unterschiedlichen Latenz im Seitenvergleich und bezüglich der Absolut- und Interpeaklatenzen die 2,5-fache Standardabweichung übersteigen (73). Ein pathologischer Wert für die Amplitude liegt vor, wenn sich diese auf unter 50 % der Gegenseite vermindert hat (73).

Außer elektrischen Stimuli können auch andere Reize SEPs generieren, zum Beispiel Schmerzreize (92), Luftstöße (93) (94), magnetische Stimuli (95), passives Beugen eines Fingers (96), Hitze (97) sowie willkürliche und passive Bewegung des Fingers (98).

Auch taktile Stimuli erzeugen kortikal ableitbare SEPs (2) (99) (100) (101) (102) (103) (104).

- Motorisch evozierte Potentiale:

Zur Beurteilung der Reizfortleitung im motorischen System eignen sich die MEPs, welche durch die sogenannte transkranielle Magnetstimulation generiert werden. Im Gegensatz zum VEP, AEP und SEP erfolgt hierbei die Reizung kortikal, während die Reizantworten in der Peripherie abgeleitet werden (72).

Dabei wird eine Spule (Rund- oder Doppelspule) über dem Motorkortex positioniert. Durch Entladung der Spule wird ein Magnetfeld generiert und induziert im Hirngewebe einen elektrischen Strom, der peripher am Zielmuskel als Muskelantwortpotential erfasst wird (72), was als kortikal-motorische Latenz (KML) bezeichnet wird (73).

Durch Stimulation über der Wirbelsäule erfolgt die Erfassung der peripher-motorischen Latenz (PML), sodass durch Subtraktion der PML von der KML die zentralmotorische Leitzeit (ZML) berechnet werden kann (73).

Da diese Größe errechnet ist, stellt sie nicht die reine Leitzeit im zentralen Nervensystem dar, sondern beinhaltet zusätzlich in Abhängigkeit des Zielmuskels auch Leitzeiten des peripheren Nervensystems (73).

1.4.4. Elektrophysiologische Untersuchungsergebnisse bei MS:

1.4.4.1. VEP:

Die VEPs spielen in der neurophysiologischen Diagnostik bei Verdacht auf MS eine große Rolle, da sie auch klinisch inapparente Entmarkungen nachweisen können (73) (105) (106) (107). So finden sich bei sicherer MS zu 80 %, bei wahrscheinlicher MS zu 70 % und bei möglicher MS zu 37,5 % pathologische VEP-Latenzverzögerungen (53) (73) (108) (109). Bei akuter Retrobulbärneuritis erhält man reduzierte Amplituden sowie eine diskret reduzierte P100-Latenz, welche nach Rückbildung wieder ansteigt, sodass nach erfolgter Demyelinisierung (oftmals lebenslang) eine Latenzverzögerung nachgewiesen werden kann (53) (108) (109) (110).

1.4.4.2. MEP:

Bei Verdacht auf eine Erkrankung an MS wird die Sensitivität der MEPs als vergleichbar mit denen der VEPs angegeben, zudem zeigen sich auch bei klinisch inapparenten Symptomen pathologische (oftmals asymmetrische) MEPs (53) (73). Pathologische Befunde der MEPs ähneln denen der SEPs (siehe 1.4.4.3.), somit sind verzögerte Latenzen der ZML als häufigste Pathologie zu nennen (53) (73) (111) (112) (113) (114), während sich auch Amplitudenreduktionen finden (112) (114). MEP-Ausfälle sind bei schwer erkrankten Patienten beschrieben worden (53).

1.4.4.3. SEP:

Da die SEP-Untersuchung den gesamten sensiblen Verlauf von peripherem Nerven bis zum Kortex abbildet, muss zum Erhalt eines Normal-SEP die gesamte sensible Afferenz inklusive peripher verlaufendem Nerv, Rückenmarkbahn, Hirnstammbahn, Lemniscus medialis, Thalamus und somatosensorischem Kortex unversehrt sein (74). Im Gegensatz zu den AEPs und VEPs können somit auch spinale Abschnitte der Reizfortleitung beurteilt werden. Die SEP-Ableitung kann zudem ebenfalls bereits abgelaufene und/oder klinisch nicht wahrgenommene Störungen objektiv darstellen, sodass sie nicht

nur zur Diagnosestellung, sondern auch als Verlaufskontrolle, vor allem bei an MS Erkrankten, einen wichtigen Beitrag leistet (53) (74).

Die SEP-Befunde bei MS-Patienten zeigen eine große Variabilität (74). Nach Untergang der Myelinscheiden kommt es zur deutlich verlangsamten Erregungsleitung (115) (116), analog hierzu finden sich bei MS-Patienten zu Beginn der Erkrankung typischerweise gut abgrenzbare Potentialkonfigurationen mit verlängerten Latenzen (74) (109) (117) (118) (119). Dabei ist der Vergleich zwischen rechter und linker Körperhälfte bedeutend (74), da hier Asymmetrien entdeckt werden können (120) (121). Auch bei zervikal abgeleiteten SEPs lassen sich Latenzverlängerungen sowie Amplitudenreduktionen erfassen, dies wurde beispielsweise für P14 untersucht (122) (123).

Kortikale Latenzverzögerungen konnten sowohl nach Medianus-, als auch nach Tibialisreizung nachgewiesen werden (74) (124) (125). Pathologische SEP-Befunde werden bei an MS-Erkrankten häufiger an unterer (> 90 %), als an oberer Extremität (bis zu 74 %) gefunden (53) (74) (126) (127) (128), zudem erhöhen viele pathologische SEP-Befunde die Wahrscheinlichkeit, an einer MS erkrankt zu sein (74) (109).

Eine kortikale Latenzverlängerung der P40 bei gleichzeitig normalen SEP-Befunden auf LWK-Höhe nach Reizung der unteren Extremität wird als häufiger Befund bei MS beschrieben (74) (129). Kortikal abgeleitete SEPs können bei akutem Entmarkungsgeschehen des Hinterstrangs komplett fehlen oder sich durch Amplitudenminderungen äußern (130).

Der prozentuale Anteil pathologischer SEP-Befunde schwankt beträchtlich, zwischen 23–30 % und 90 % (74) (130).

Der Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und pathologischen SEPs wurde in einigen Studien beschrieben (123) (127) (132), eine Korrelation besteht jedoch nicht (74) (130) (131) (133), ebenso wenig wie progrediente klinische Symptome progrediente Pathologien der SEP-Befunde bedingen (74) (123) (130) (134).

Prozentuale Anteile bezüglich pathologischer SEPs bei MS-Patienten mit sensiblem Defizit wurden in der Vergangenheit mit 75 %, bei Patienten ohne dieses mit 42 %, die geschätzte Sensibilität für klinisch inapparente Herde mit 25 % angegeben (74) (130) (135).

Stöhr fand 1996 bei Patienten mit sicherer Diagnosestellung für MS und neurologischem Defizit in Bezug auf die Hinterstränge bei allen Patienten pathologische

Tibialis-SEP-Veränderungen, bei Patienten ohne neurologische Beeinträchtigung wurden diese noch bei 73 % nachgewiesen (74) (130) (136).

Es gilt zudem, dass pathologische SEPs im Laufe der Erkrankung zunehmen (74) (130).

Die, wenn auch seltene, Erholung pathologischer SEPs ist beschrieben worden (74) (130), Normalisierungen zuvor pathologischer SEPs gelten als sehr selten (53) (74).

Medikamentöse Einflüsse durch Akut- oder Dauertherapie auf Veränderungen pathologischer SEPs wurden mehrfach untersucht, in Bezug auf die Cortison-Therapie konnte hierbei nur in Kombination mit Azathioprin eine Erholung der SEP-Latenzen nachgewiesen werden (74) (137), während die Cortison-Monotherapie weder durch intravenöse, noch intrathekale Gabe eine Verbesserung der SEP-Latenzzeiten bewirken konnte (138) (139) (140).

Im Tiermodell konnte der Nachweis einer SEP-Verbesserung unter Teriflunomid-Therapie erbracht werden (141), neuere Studien an MS-Erkrankten bestätigten diese Verbesserungstendenz sowohl unter Natalizumab- (142), als auch unter Fingolimodtherapie (143).

Durch die inhomogene Symptomatik der MS erfolgten SEP-Untersuchungen bei Patienten mit verschiedenen Fragestellungen und an verschiedenen peripheren Nerven. So wurden bei Patienten mit klinischem Verdacht einer Erkrankung an MS mit und ohne berichteter Miktionsstörung SEPs des N. pudendus abgeleitet. Bei allen symptomatischen Patienten konnten pathologische SEPs des N. pudendus in Form von kortikalem Potentialausfall oder Latenzverlängerung dokumentiert werden, bei den asymptomatischen Patienten betrug der prozentuale Anteil pathologischer N. pudendus-SEPs 80 % (144) (145).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte SEPs des N. vagus bei MS-Patienten und konnte Latenzverlängerungen von P1 bei Patienten mit Entmyelinisierungsherden im Bereich des Hirnstamms nachweisen (146), während eine weitere Studie desselben Jahres den Zusammenhang zwischen Hirnstammeteiligung und SEP des N. trigeminus untersuchte (147).

Studien der 1980er Jahre verglichen die Sensitivitäten von VEPs mit denen der SEPs, eine Überlegenheit einer evozierten Potentialmodalität konnte jedoch nicht identifiziert werden, da einige Studien den VEPs (148) (149), andere wiederum den SEPs (150) eine

bessere Sensitivität attestierten.

Es fanden sich jedoch bei Erhebung verschiedener evozierter Potentialmodalitäten (durch Kombination mehrerer evozierter Potentiale) prozentual mehr pathologische Befunde, vor allem bei Patienten mit (noch) unsicherer Diagnose (151).

Nach klinischer Etablierung der MEPs ergaben Studien deren Überlegenheit im Vergleich zu den evozierten Potentialen (152) (153) (154) (155), dennoch ist die Kombination verschiedener evozierter Potentiale, sogenannter multimodal evozierter Potentiale (MuEPs), bedeutend (155) (156) (157).

Neuere Studien zeigten einen direkten Zusammenhang zwischen pathologischen multimodal evozierten Potentialen und den Ergebnissen in der EDSS (Expanded Disability Status Scale) (157) (158) (159) (160) (162) (163) (164), sodass anhand der Befunde der evozierten Potentiale eine prognostische Aussage bezüglich des weiteren Verlaufs der MS-Erkrankung gemacht werden kann (157) (159) (161) (162) (163) und dadurch in Zukunft eine Mitbeeinflussung des Zeitpunkts des Therapiebeginns möglich erscheint (160).

1.5. Fragestellung:

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob sich bei MS-Patienten mit aktuellem oder anamnestisch berichtetem sensiblen Defizit spezielle Ausfallsmuster von MSEPs erkennen lassen. Nach erfolgter Etablierung und Normwerterstellung für MSEPs (2) erfolgte in dieser Arbeit am Patientenkollektiv die Simulation vier verschiedener Gefühlsqualitäten (Vibration, Impuls, Druck, Bestreichen), um mögliche erhobene MSEP-Veränderungen noch spezifischer gemäß der sensiblen Qualität differenzieren zu können.

Die Erhebungen erfolgten inklusive der klinisch etablierten elektrischen SEPs an oberer und unterer Extremität, sodass die Resultate der etablierten neurologischen Routinediagnostik gegenübergestellt werden können.

Zusätzlich kann anhand der Ergebnisse eine Symptom- und Befundkonstellation erarbeitet werden, bei der die zusätzliche Ableitung der MSEPs, im Rahmen einer Früherkennungsdiagnostik, sinnvoll ist.

Dementsprechend lassen sich folgende Nullhypothesen formulieren:

Es finden sich bei an MS-Erkrankten mit aktuellem oder anamnestisch berichtetem sensiblen Defizit keine speziellen Ausfallsmuster von MSEPs.

Am getesteten Patientenkollektiv können die erhobenen MSEP-Veränderungen nicht spezifischer gemäß der sensiblen Qualität differenziert werden.

Es lässt sich keine Symptom- und Befundkonstellation erarbeiten, bei der eine zusätzliche Ableitung der MSEPs, im Rahmen einer Früherkennungsdiagnostik, sinnvoll ist.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden:

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 26 an MS erkrankte Versuchspersonen, darunter 16 weibliche und 10 männliche Probanden im Alter von 18–58 Jahren (Mittelwert 36 Jahre, $SD \pm 10,5$ Jahre).

Die Körpergröße der gemessenen Probanden betrug zwischen 1,60 m und 1,95 m (Mittelwert 1,738 m, $SD \pm 10,3$ cm).

Als Kriterium zum Einschluss in die Studie war eine klinisch nachvollziehbare Sensibilitätsstörung an oberer und/oder unterer Extremität des Patienten festgelegt worden. Dementsprechend wurden nur Patienten in der Studie untersucht, die subjektiv zum Zeitpunkt der Messung oder anamnestisch über die klinische Symptomatik einer Sensibilitätsstörung in Form von Hyp- oder Parästhesien an oberer- und/oder unterer distaler Extremität berichten konnten.

Weitere Einschlusskriterien in die Studie:

- Alter des Probanden (< 80 Jahre)
- Fehlende klinische/elektrophysiologische Zeichen einer peripheren Neuropathie

Ausschlusskriterien aus der Studie:

- Keine Einwilligungsfähigkeit durch den Probanden
- Verweigerung der Teilnahme durch den Probanden
- Akute lebensbedrohliche Erkrankung
- Vorliegen implantierter Geräte (z. B. Herzschrittmacher)
- Exsudative, ekzematöse oder infektiöse Hauterkrankung
- Hinweise für das Vorliegen einer peripheren Neuropathie (z. B. Erkrankung an Diabetes mellitus, Alkoholabusus)

Entsprechend der von den Patienten berichteten Symptomatik wurden die Messungen bei 13 Patienten an der rechten, bei 12 Patienten an der linken distalen Extremität, bei einer Patientin an linker oberer und rechter unterer Extremität durchgeführt.

Von den 26 untersuchten Probanden gaben 14 Patienten aktuelle oder bereits in der Vergangenheit empfundene Parästhesien im Bereich der Extremitäten an, 21 beschrieben Hypästhesien.

Die Probanden wurden gemäß ihrer neurologischen Grunderkrankung der Multiplen Sklerose mit bestehenden oder früher empfundenen Sensibilitätsstörungen im Zeitraum von Mai 2012 bis August 2012 von den neurologischen Stationen der Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Das Zustimmungsvotum der Ethik-Kommission Tübingen lag unter der Projektnummer 233/2011B02 vor.

Vor Durchführung der Messungen wurden die Probanden mündlich und durch eine schriftliche Einverständniserklärung über Hintergrund und Ablauf der Studie aufgeklärt. Insbesondere wurde auf Freiwilligkeit und die Durchführung einer als unangenehm und eventuell als schmerzhaft empfundenen Untersuchung (elektrisches SEP) hingewiesen, dementsprechend wurde sowohl der zu jeder Zeit mögliche Abbruch der Untersuchungen, als auch der zu jeder Zeit mögliche Rücktritt ohne Nachteile aus der Studie erläutert.

Die Messdauer pro Proband betrug etwa 2,5–3 Stunden.

2.2. Technische Geräte:

Sämtliche Messungen wurden mit den vorhandenen Geräten der elektrophysiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

In den zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten befand sich das elektrophysiologische Messsystem „Dantec Keypoint G4“ (von Natus Europe GmbH Bärmanstraße 38, D-81245 München des Herstellers Alpine Biomed ApS, Tonsbakken 16–18, DK-2740 Skovlunde), welches sowohl Haupt-, als auch Steuereinheit beinhaltet.

Zusätzlich ist mit diesem System die Möglichkeit der zweifachen separaten Stimulationseinheit, wie auch die 1-, bis max. 8-Kanal-Ableitung gegeben.

Die erhobenen Messwerte wurden durch die vorinstallierte Dantec Keypoint.NET Software auf einem Rechner (Hersteller: Dell) mit Betriebssystem Windows 7 dargestellt und ausgewertet.

2.3. Prototypen:

Folgende Prototypen wurden für die taktile Stimulation der Qualitäten Impuls, Druck, Vibration und Bestreichen verwendet:

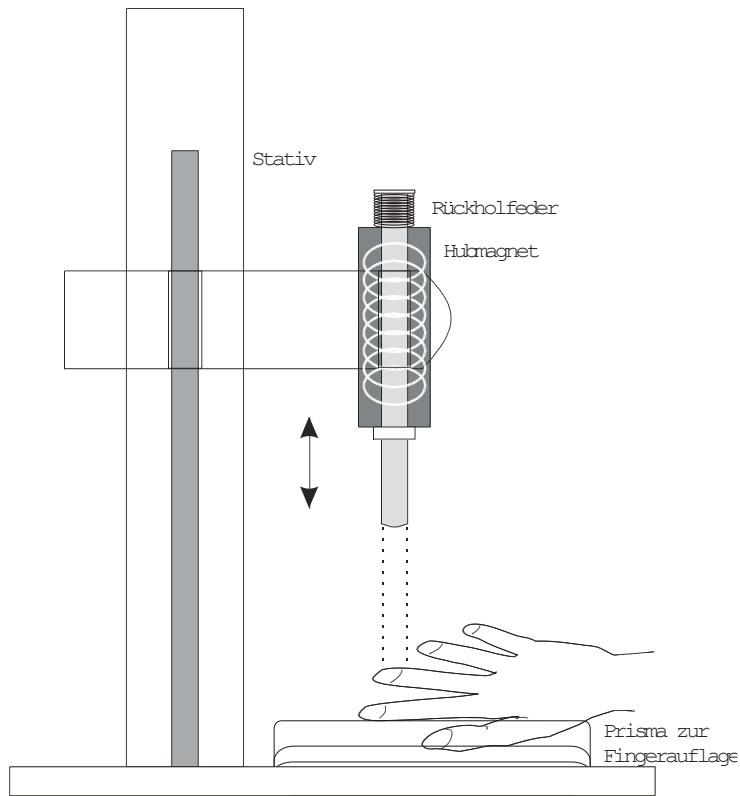


Abb. 4: Mechanischer Aufbau des Prototypen zur taktile Stimulation durch Impuls (165)

Der zu stimulierende Finger oder die zu stimulierende Großzehe des Probanden wurde in ein halbrundes Prisma gelegt, über das Stativ erfolgte die Höhenverstellung, sodass direkter Kontakt zwischen dem Anker und dem Finger/der Großzehe der Versuchsperson bestand.

Durch einen Zylindermagneten (Hubmagnet) in drückender Ausführung mit Rückholfeder wurde hierbei über jenen (Eisen-)Anker die Stimulation auf die Haut des Probanden übertragen (165).

Die Stimulation erfolgte mit einer Frequenz von 3 Hz sowie einer Reizdauer von 50 ms. Die aufbrachte Masse betrug 140 g, der Stößeldurchmesser 2,5 mm und die mechanische Latenz nach elektrischer Spulenerregung 14 ms (165).

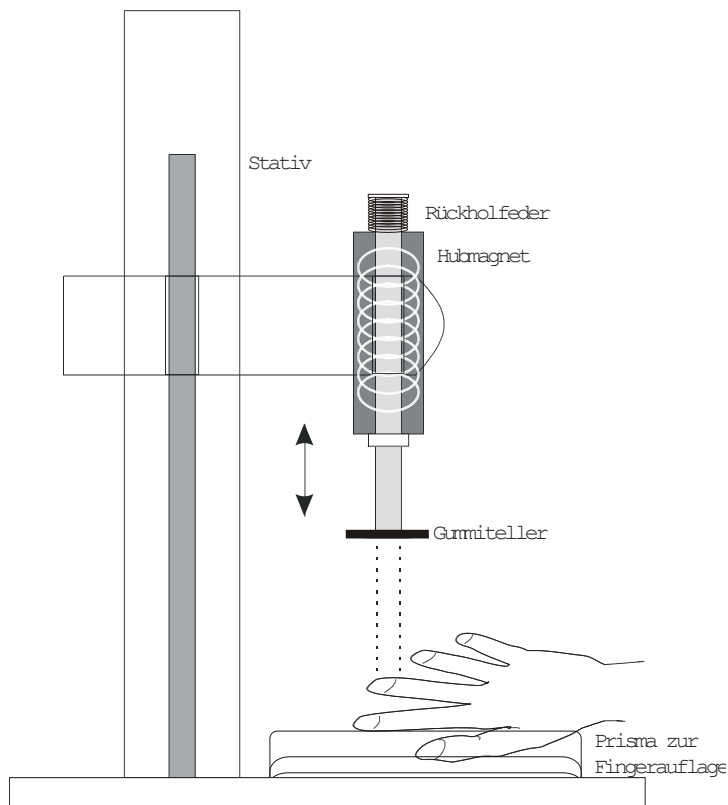


Abb. 5: Mechanischer Aufbau des Prototypen zur taktilen Stimulation durch Vibration und Druck (Zylindermagnet mit Gummiteller) an unterer Extremität (165)

Die zu stimulierende Großzehe des Probanden wurde in ein halbrundes Prisma gelegt, über das Stativ erfolgte die Höhenverstellung, sodass direkter Kontakt zwischen dem elektrisch isolierten Gummiteller und der Großzehe des Probanden bestand.

Durch einen Zylindermagneten (Hubmagnet) in drückender Ausführung mit Rückholfeder und Eisenanker erfolgte die Übertragung der Reizung über den Gummiteller auf die Haut der Versuchsperson (165).

Zur Stimulation von Druck und Vibration an der unteren Extremität wurde oben genannter Stimulator,

zur Stimulation von Druck und Vibration an der oberen Extremität wurde eine umgebaute Computermaus verwendet:

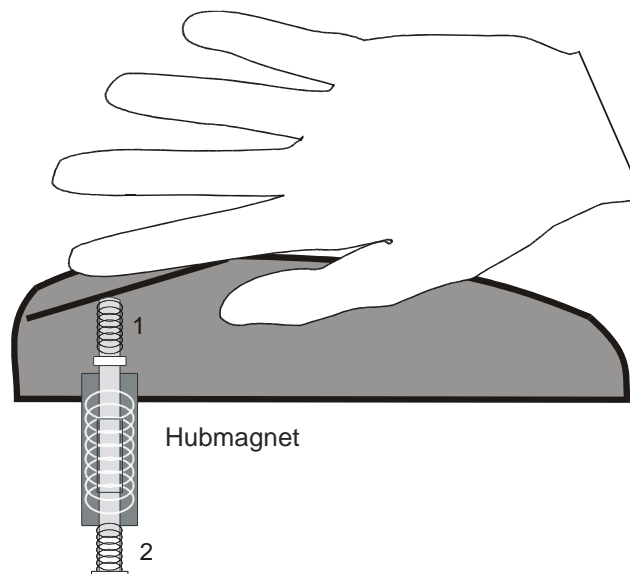


Abb. 6: Mechanischer Aufbau des Prototypen zur taktilen Stimulation durch Vibration und Druck an oberer Extremität (165)

Der Zeigefinger des Probanden wurde auf die linke Computertastatur aufgelegt. Über die vibrierende oder sich nach oben bewegende linke Computertastatur durch einen Zylindermagneten, welcher zusätzlich ein Federschwingsystem beinhaltete (Ziffer 1 und 2 in Abbildung 6), erfolgte die Reizung der Zeigefingerbeere (165).

Die Stimulation von Druck erfolgte an oberer und unterer Extremität mit einer Frequenz von 2 Hz und einer Kraft von 50 g (165).

Der Durchmesser des Gummitellers betrug 1,4 cm, die Fläche 1,54 cm² und die Masse 1 g (165).

Die mechanische Latenz der Druckstimulation war 2,2 ms (165).

Durch Pulsweitenmodulation konnte der in dieser Arbeit verwendete Stimulator verschiedene Vibrationsintensitäten generieren.

Diese waren anhand der Vibrationsgabel (und somit subjektiven Pallästhesie) kalibriert, sodass die Stimulation graduiert entsprechend den Vibrationsintensitäten 8/8, 6/8, 4/8 und 2/8 an der oberen und der unteren Extremität erfolgen konnte.

Dabei betrug die Vibrationsfrequenz 60 Hz, die mechanische Latenz der Vibrationsstimulation ebenfalls 2,2 ms (165).

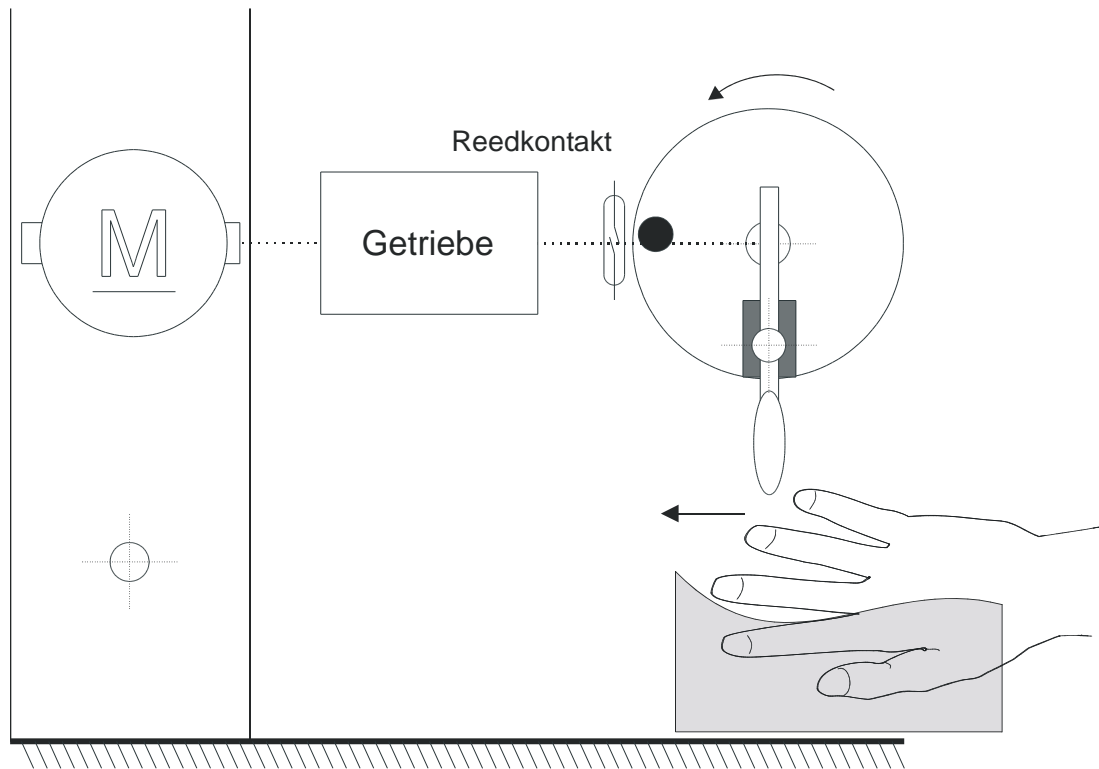


Abb. 7: Mechanischer Aufbau des Prototypen zur taktilen Stimulation durch Bestreichen (165)

Durch einen verstellbaren Plastiklöffel, welcher an einer linksdrehenden Scheibe des Stimulators befestigt ist, erfolgt das Bestreichen des Hautareals von Finger oder Großzehe des Probanden (165).

Jene Scheibe führt durch einen Getriebemotor 43 Umdrehungen pro Minute aus (165). Zudem ist an dieser ein Magnet befestigt, welcher bei jeder Umdrehung einen Reedkontakt auslöst, wodurch die Sendung eines Synchronisationssignals an das elektrophysiologische Messsystem erfolgt (165).

Die Reizfrequenz betrug 0,72 Hz, während beim Überstreichen des Hautareals durch den Plastiklöffel ein Gewicht von circa 10 g auf die Haut des Probanden einwirkte (165).

2.4. Versuchsaufbau:

1.) Klinisch-neurologische Untersuchung

2.) „Routine“-Neurographie

- Motorische Neurographie des N. tibialis und F-Wellen-Ableitung
- Sensible Neurographie des N. suralis
- Sensible Neurographie des N. medianus

3.) Elektrisch somatosensorisch evozierte Potentiale

- SEP des N. tibialis
- SEP des N. medianus

4.) Mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale

- MSEP durch Vibration (graduiert 8/8, 6/8, 4/8, 2/8)
- MSEP durch Druck
- MSEP durch Impuls
- MSEP durch Bestreichen

2.5. Versuchsablauf:

Nach erfolgter Aufklärung und Einholen des schriftlichen Einverständnisses des freiwilligen Probanden wurden die Messungen in den Räumlichkeiten der elektrophysiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Vor Beginn der Messung wurde der Proband klinisch untersucht und zum Verlauf seiner Erkrankung befragt (siehe Ein- und Ausschlusskriterien unter 2.1.).

2.5.1. Klinisch-neurologische Untersuchung:

Gemäß der vom Probanden berichteten Hyp- und/oder Parästhesie wurde die Oberflächensensibilität an oberer und unterer Extremität im Seitenvergleich geprüft, nachfolgend erfolgte die Testung der Pallästhesie an Daumen- und Großzehengrundgelenk mittels einer Rydel-Seiffer-Vibrationsgabel, die Erhebung des Reflexstatus an oberer und unterer Extremität im Seitenvergleich, die Prüfung des Babinski-Reflexes sowie die Testung auf Ataxie durch Gang- und Standproben.

Inspektorisch wurden auf trophische Störungen der Haut, Hinweise für das Vorliegen einer peripheren Neuropathie oder inflammatorische/ekzematöse Hautveränderungen geachtet.

2.5.2. Neurographien:

Zur Vermeidung von Artefakten und zur bestmöglichen Darstellung der elektrophysiologischen Messungen wurden die Probanden angehalten, für die Dauer der Messungen eine sitzende und für sie angenehme Position einzunehmen, des Weiteren wurde bei bekanntem Einfluss der Temperatur auf die Nervenleitgeschwindigkeit diese in den Räumlichkeiten bei einem stabilen Wert von etwa 25 °C gehalten.

Es wurde die Haut des Probanden entfettet und zur Signalableitung selbstklebende Elektrokardiogramm (EKG)-Oberflächenelektroden angebracht.

Die elektrische Stimulation erfolgte durch eine Oberflächen-Nervenreizelektrode (Stimulations-Block-Elektrode der Firma Klaus Schuler GmbH, Medizintechnik, Freiburg, Kabellänge: 2 m).

Die motorischen Neurographien wurden mit 90 cm langen, ungeschirmten ARBO Patientenleitungen mit schwarzem Druckknopf und schwarzer Sicherheitskupplung, ungeschirmten Einzelleitungen und 90 cm langen ARBO Patientenleitungen mit rotem Druckknopf und roter Sicherheitskupplung abgeleitet.

(Hersteller der Einzelleitungen: Kendall Medizinische Erzeugnisse GmbH, tyco Healthcare, Deutschland).

Das Erdungsband (Silicon-Erdband, 20 mm x 700 mm, Firma Klaus Schuler GmbH,

Medizintechnik, Freiburg) wurde zur bestmöglichen Herstellung des Hautkontaktes mit Softasept N Hautdesinfektionsmittel (Firma: B. Braun Melsungen AG) gereinigt und die Erdungselektrode in den Hautbereich zwischen Stimulationsort und deren Ableitungsort angelegt.

Die Referenzelektrode wurde distal des Registrierungsortes über geeigneter Stelle (Knochen, Sehne), die aktive Elektrode auf die Haut des dementsprechenden Muskelbauches aufgeklebt.

Zur Auffindung und Reizung des zu stimulierenden Nerven wurde die Nervenreizelektrode, mit Ausrichtung der Kathode nach distal, über das entsprechende Hautareal geführt. Nach Detektion des entsprechenden Nerven wurde dieser durch die Nervenreizelektrode bis zum Erhalt der graphischen Darstellung des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) stimuliert.

Durch Bestimmung der Auslenkungen des Antwortpotentials wurden die Latenzzeiten ermittelt. Hierbei erfolgte die Erfassung des Reizbeginns bis zum Abgang der initial positiven, beziehungsweise zu Beginn der negativen Auslenkung.

Auch die Amplituden der gemessenen Nerven wurden anhand der Auslenkungen „peak-to-peak“, also von positivstem bis negativstem Punkt, erhoben.

Der Abstand des Hautareals von Reizabgabe und Reizregistrierung wurde nach erfolgter Messung bei noch liegenden Elektroden durch ein Maßband bestimmt.

Die motorische Neurographie erforderte die supramaximale elektrische Stimulation (Stromstärke bis 20 mA) von 0,2 ms Dauer in Form von Rechteckimpulsen, die sensible Neurographie erfolgte in Form von Rechteckreizen mit ebenfalls einer Dauer von 0,2 ms. Während den Messungen wurden 20 Reize hintereinander abgegeben und für die weitere Auswertung gemittelt, die Reizfrequenz betrug hierbei 1 Hz.

Für die Ableitung der sensiblen Neurographien wurden bipolare Oberflächennapfelektroden (Bar Electrode, Hush Shielded 1m, 2*10mm discs, 5 pole DIN, Firma Alpine bioMed) mit Hilfe von Elektrodenpaste (Genuine Grass EC2 Electrode Cream, Firma Grass Technologies Product Group, Astro-Med, Inc., West Warwick) sowie ein Fixierungsband (Firma Klaus Schuler GmbH, Medizintechnik, Freiburg) verwendet.

2.5.2.1. Motorische Neurographie des N. tibialis und F-Wellen-Ableitung:

- Die Erfassung von maximaler Nervenleitgeschwindigkeit, distal motorischer Latenz sowie maximaler Amplitude erfolgte durch eine 1-Kanal Ableitung (untere Grenzfiltreinstellung: 5 Hz, obere Grenzfiltreinstellung: 10 kHz) durch supramaximale Reizung hinter dem Malleolus medialis sowie lateral in der Kniebeuge. Abgeleitet wurde über dem Bauch des Musculus (M.) abductor hallucis, die Referenzelektrode befand sich über dem Grundgelenk der Großzehe, das Erdungsband zwischen Stimulations- und Ableitelektrode im Bereich des distalen Unterschenkels.

Als Normwerte der motorischen Neurographie des N. tibialis wurden erachtet:

- Nervenleitgeschwindigkeit: > 40 m/s
- Distal motorische Latenz: < 5,1 s
- Amplitude (peak-to-peak): > 5 mV

- Bezüglich der F-Wellen-Ableitung erfolgte die 10-malige Reizung zur Erfassung von Persistenz, Latenz spätester F-Welle sowie Amplitude (untere Grenzfiltreinstellung: 5 Hz, obere Grenzfiltreinstellung: 10 Hz) durch supramaximale Reizung hinter dem Malleolus medialis. Abgeleitet wurde über dem M. abductor hallucis, die Referenzelektrode befand sich auf dem Grundgelenk der Großzehe.

Als Normwerte der F-Wellen-Ableitung wurden erachtet:

- Persistenz (Anzahl evozierbarer F-Wellen) > 8/10 Reizungen
- Maximale Chronodispersion < 19,5 ms
- Latenzen gemäß der Körpergröße:
 - Probandengröße < 161 cm: Latenz < 54,5 ms
 - Probandengröße 162–175 cm: Latenz < 58 ms
 - Probandengröße > 178 cm: Latenz < 63,6 ms

2.5.2.2. Sensible Neurographie des N. suralis:

Zur Erfassung der Nervenleitgeschwindigkeit, Amplitude sowie Latenz des N. suralis erfolgte die 1-Kanal-Ableitung (untere Grenzfiltreinstellung: 3 kHz, obere Grenzfiltreinstellung: 5 Hz) durch antidrome Reizung im lateralen Bereich des distalen Unterschenkels in Serienreizung durch Variierung des Reizblockortes bis zur bestmöglichen Darstellung des maximalen sensiblen Nervenaktionspotentials. Dieses wurde über 20 Reizungen gemittelt und im Verlauf erneut reproduziert. Abgeleitet wurde hinter dem Malleolus lateralis.

Als Normwerte der sensiblen Neurographie des N. suralis wurden erachtet:

- Gemäß Probandenalter:
- Proband < 40 Jahre: Nervenleitgeschwindigkeit > 41 m/s
Amplitude > 4,9 μ V
- Proband > 40 Jahre: Nervenleitgeschwindigkeit > 39 m/s
Amplitude > 3,8 μ V

2.5.2.3. Sensible Neurographie des N. medianus:

Zur Erfassung der Nervenleitgeschwindigkeit, Latenz und Amplitude des N. medianus erfolgte die 1-Kanal-Ableitung (untere Grenzfiltreinstellung: 3 kHz, obere Grenzfiltreinstellung: 5 Hz) durch orthodrome supramaximale Reizung mit am Zeigefinger angebrachten Ringelektroden in Serienreizung. Dieses wurde für circa 10 Messungen gemittelt und im Verlauf reproduziert. Abgeleitet wurde an der Handgelenksinnenseite über dem N. medianus.

Als Normwerte der sensiblen Neurographie des N. medianus wurden erachtet:

- Nervenleitgeschwindigkeit > 46 m/s
- Amplitude > 6,9 μ V
- Latenz < 3,2 ms

2.5.3. Elektrisch somatosensorisch evozierte Potentiale:

Für die kortikale Ableitung der elektrischen SEPs wurden Oberflächennapfelektroden (Firma Kendall Medizinische Erzeugnisse, tyco healthcare) verwendet. In diese Napfeinsätze wurde zur besseren Fixierung der Elektrode auf der behaarten Kopfhaut des Probanden und zur besseren kortikalen Ableitung eine etwa erbsengroße Menge einer Elektrodenpaste (Firma Ch, Medizintechnik GmbH, Braunfels) gegeben und die Oberflächennapfelektrode auf dem jeweiligen kortikalen Ableitungsort gemäß dem „10-20-System“ (siehe Abbildung 8) angebracht.

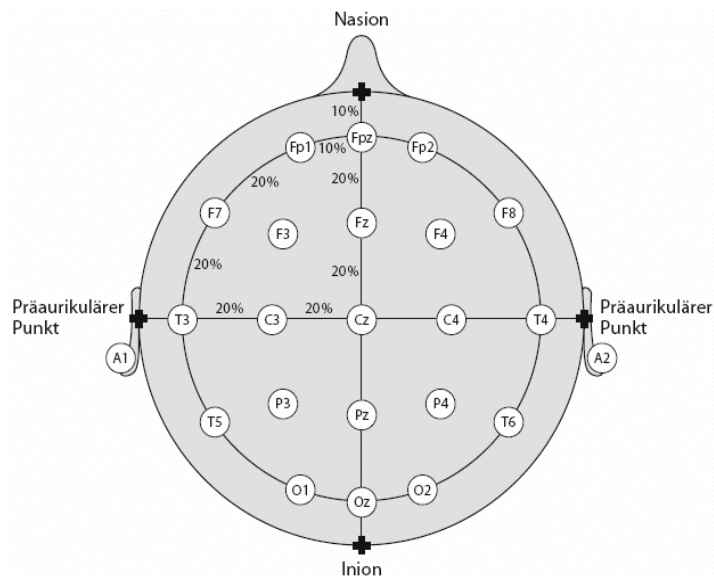


Abb. 8: Kortikale Ableitorte gemäß dem „10-20-System“ (73)

Für die kortikale Ableitung des N. tibialis-SEP wurde die differente Oberflächenelektrode an Cz (die indifferente Elektrode an Fz) befestigt und mit einem Reizblock (Rechteckreiz mit 0,2 ms Dauer) erfolgte die elektrische Reizung des N. tibialis an der Innenseite des Knöchels.

Als ausreichende elektrische Reizung wurde eine deutlich sichtbare motorische Antwort der innervierten Muskulatur des distalen N. tibialis gewertet.

Zur Ableitung des rechten N. medianus-SEP erfolgte die Befestigung der Napfelektrode an C3', zur Ableitung des linken N. medianus-SEP an C4' (kontralaterale Ableitung), die indifferente Elektrode an Fz. Daraufhin erfolgte die Reizung des N. medianus am

Handgelenk mit demselben Reizblock.

Als ausreichende elektrische Reizung wurde eine deutlich sichtbare motorische Antwort der innervierten distalen Muskulatur des N. medianus gewertet.

Es erfolgte die Erhebung der Latenzzeiten der SEPs für N. tibialis und N. medianus. Als Marker für die SEPs des N. tibialis wurden N35 und P40 bestimmt, für den N. medianus die Marker N20 und P25.

Die Normwerte der elektrisch somatosensorisch evozierten Potentiale wurden gemäß der Körpergröße des Probanden den Normwerttabellen der elektrophysiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen entnommen.

2.5.4. Mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale:

In der vorliegenden Arbeit wurden die unter 2.3. erläuterten Stimulatoren verwendet, um die Qualitäten Vibration, Druck, Impuls und Bestreichen zuverlässig und wiederholend zu erzeugen.

Gemäß der von den Probanden berichteten Sensibilitätsstörungen an oberer und/oder unterer Extremität wurden diese Qualitäten durch die Stimulatoren simuliert und die daraus entstehenden mechanisch evozierten Potentiale aufgezeichnet.

Durch die typische Wellenkonfiguration wurden die kortikal mechanisch evozierten Potentiale des N. medianus und des N. tibialis durch Setzen der Marker N0, P0 und N1 identifiziert, die Amplitude wurde durch peak-to-peak Messung (positivste bis negativste Auslenkung) bestimmt.

2.5.5. Ableitung mechanisch somatosensorisch evozierter Potentiale:

Im Anschluss an die kortikale Ableitung der elektrisch somatosensorisch evozierten Potentiale erfolgte bei noch anliegenden Napfelektroden die Erfassung der mechanisch somatosensorisch evozierten Potentiale durch repetitive taktile Reizung (Vibration, Druck, Impuls und Bestreichen entsprechend) durch die Stimulatoren.

Nach jeder Stimulationsart erfolgte die Befragung des Probanden, ob die mechanische Reizung durch den Stimulator eindeutig wahrnehmbar gewesen war.

2.5.5.1. Vibration:

In der klinisch-neurologischen Untersuchung war bereits das Vibrationsempfinden des Probanden an oberer und unterer Extremität geprüft worden. Es erfolgte die Auflegung des Zeigefingers des Probanden auf die umgebaute Computermaus und/oder die Reizung des Großzehenmittelgelenkes durch den entsprechenden Stimulator.

Die Objektivierbarkeit der subjektiven Vibrationsintensität war durch die Kalibrierung des Vibrationsstimulators mit der Vibrationsstimmgabel gegeben. Es erfolgte die graduierte Vibrationsreizung von 8/8, 6/8, 4/8 und 2/8 durch eine Simulation von 200–400 repetitiven Vibrationsreizungen (165).

2.5.5.2. Druck:

Es erfolgte die Auflegung der Zeigefingerbeere auf die umgebaute Computermaus und/oder die Stimulation des Großzehenmittelgelenkes durch den entsprechenden Stimulator für die Anzahl von 480 repetitiven Druckreizungen.

2.5.5.3. Impuls:

Es erfolgte die Stimulation des Nagelfalzes des Daumens und/oder der Großzehe durch den entsprechenden taktilen Stimulator zur Generierung von 540 repetitiven Impulsreizungen.

2.5.5.4. Bestreichen:

Es erfolgte die Stimulation des Daumenmittelgelenkes und/oder des Großzehenmittelgelenkes durch den Stimulator zur Generierung von 344 repetitiven Bestreichreizungen.

Als Normwerte wurden erachtet:

Impuls und Vibration:

Tab. 5: Deskriptive Statistik (Mittelwert \pm SD) (2)

Stimulation	Impuls Daumen	Vibration Daumen	Impuls Großzehe	Vibration Großzehe
N0 Latenz [ms]	35.0 \pm 2.4	32.8 \pm 2.8	54.8 \pm 5.8	54.0 \pm 5.9
P0 Latenz [ms]	41.0 \pm 2.9	38.9 \pm 3.4	62.1 \pm 5.6	60.7 \pm 5.1
N1 Latenz [ms]	48.6 \pm 3.7	46.0 \pm 4.4	70.9 \pm 6.5	69.4 \pm 5.4
N0-P0Amplitude [μV]	1.3 \pm 0.8	1.1 \pm 0.9	0.9 \pm 0.7	0.6 \pm 0.4

- Druck und Bestreichen:

Tab. 6: Deskriptive Statistik (Mittelwert \pm SD) (166)

Stimulation	Druck Daumen	Bestreichen Daumen	Druck Großzehe	Bestreichen Großzehe
N0 Latenz [ms]	35.9 \pm 6.8	44.0 \pm 7.6	54.5 \pm 10.1	56.3 \pm 10.2
P0 Latenz [ms]	47.6 \pm 7.1	53.2 \pm 9.0	64.1 \pm 10.2	68.4 \pm 12.7
N1 Latenz [ms]	65.3 \pm 11.0	65.3 \pm 13.0	77.5 \pm 12.4	83.1 \pm 17.4
N0-P0Amplitude [μV]	1.4 \pm 0.9	1.3 \pm 0.8	1.0 \pm 0.5	1.1 \pm 0.5

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen jeweils die graphische Darstellung der kortikal abgeleiteten MSEP's von Versuchsteilnehmerinnen dieser Studie, Abbildung 9 am Beispiel der oberen, Abbildung 10 am Beispiel der unteren Extremität.

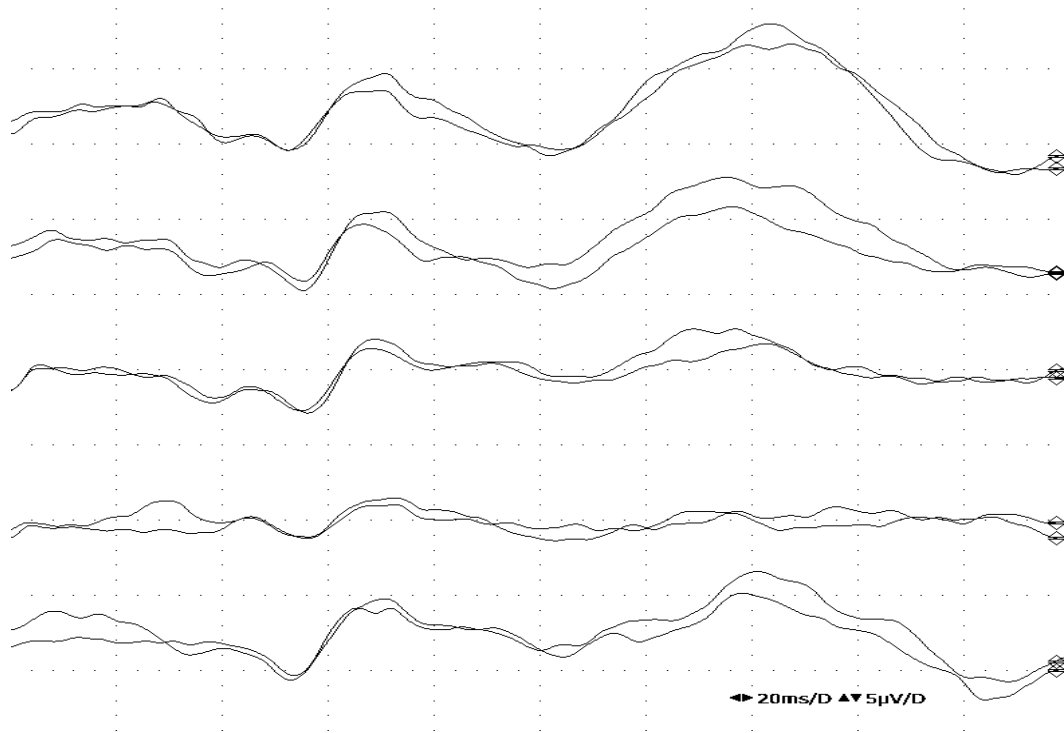


Abb. 9: Abgeleitete MSEP's von Probandin Nr. 15 an der linken oberen Extremität, weibliches Geschlecht, Körpergröße 1,68 m.

Die Überlagerung zweier getrennter Ableitungen belegt die Reproduzierbarkeit.

Die 1. Kurve entspricht der Vibrationsreizung 8/8, die 2. der Vibrationsreizung mit 6/8, die 3. der Vibrationsreizung von 4/8, die 4. der Vibrationsreizung von 2/8 und die 5. der Reizung durch Druck. Folgende Werte (N0, P0 und Amplitude) wurden für die MSEP's der Probandin erhoben:

Vibration 8/8: N0 = 28,2 P0 = 40,1 Amplitude 2 µV
 Vibration 6/8: N0 = 29,2 P0 = 38,6 Amplitude 1,8 µV
 Vibration 4/8: N0 = 29 P0 = 38,6 Amplitude 1,6 µV
 Vibration 2/8: N0 = 31 P0 = 38,6 Amplitude 0,8 µV
 Druck: N0 = 25,9 P0 = 35,2 Amplitude 0,8 µV

Die Probandin hatte angegeben, alle diese Reizungen eindeutig gespürt zu haben

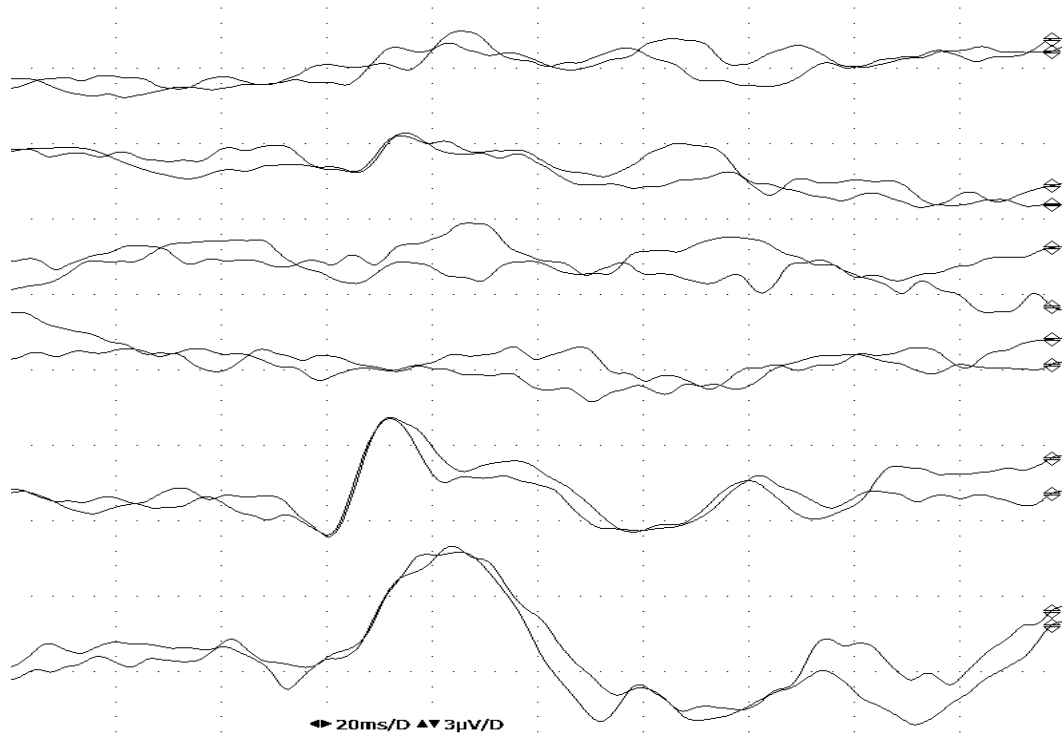


Abb. 10: Abgeleitete MSEPs von Probandin Nr. 14 an der rechten unteren Extremität, weibliches Geschlecht, Körpergröße 1,90 m.

Die Überlagerung zweier getrennter Ableitungen belegt die Reproduzierbarkeit.

Die 1. Kurve entspricht der Vibrationsreizung 8/8, die 2. der Vibrationsreizung mit 6/8, die 3. der Vibrationsreizung von 4/8, die 4. der Vibrationsreizung von 2/8, die 5. der Reizung durch Druck und die 6. der Reizung durch Impuls. Folgende Werte (N0, P0 und Amplitude) wurden für die MSEPs der Probandin erhoben:

Vibration 8/8: N0 = 55,9 P0 = 64,2 Amplitude 0,6 μ V

Vibration 6/8: N0 = 53,3 P0 = 64,4 Amplitude 0,8 μ V

Vibration 4/8: N0 = 47,9 P0 = 57,7 Amplitude 1 μ V

Vibration 2/8: kein MSEP darzustellen

Druck: N0 = 50,7 P0 = 60 Amplitude 1,6 μ V

Impuls: N0 = 42,2 P0 = 53,3 Amplitude 2 μ V

Die Probandin hatte angegeben, alle diese Reizungen eindeutig gespürt zu haben

2.6. Statistische Auswertung:

Zur statistischen Auswertung wurde die Software JMP 10 verwendet.

Es wurden deskriptive Statistiken in Form von Zählstatistiken erstellt, des Weiteren wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Amplituden, Nervenleitgeschwindigkeiten und Latenzen der elektrisch somatosensorischen sowie der mechanisch somatosensorisch evozierten Potentiale erfasst.

Die Erstellung der Grafiken erfolgte durch die Software CorelDRAW 8 sowie durch Microsoft Office Excel 2003.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik:

Es wurden insgesamt 26 an MS erkrankte Versuchspersonen gemessen, hiervon waren 16 der Probanden weiblichen und 10 männlichen Geschlechts.

In Bezug auf die Untersuchungen verweigerte 1 Proband schmerzbedingt die Durchführung der elektrischen SEPs sowie die Neurographien.

Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung und Anamneseerhebung im Rahmen dieser Arbeit wurden die vorliegenden Arztbriefe der Probanden zur weiteren Datengewinnung eingesehen.

14 Probanden berichteten über zu dem Zeitpunkt der Untersuchung bestehende oder in der Vergangenheit empfundene Parästhesien (67 %), 21 beschrieben Hypästhesien (88 %). Bei 13 Probanden lagen Paresen (57 %), bei 12 Probanden Ataxien (50 %) vor. In der klinisch-neurologischen Untersuchung konnte bei 10 Probanden ein pathologischer Reflexstatus erhoben werden (42 %), bei 3 Versuchspersonen zeigte sich ein positiver Babinski-Reflex (13 %).

Bezüglich des Läsionsortes wurde zwischen spinalen, zentralen und sowohl spinal, als auch zentralen Läsionen unterschieden. Im vorliegenden Patientenkollektiv waren an 4 Probanden spinale (21 %), an 7 Probanden zentrale (37 %) und an 8 Probanden sowohl spinale, als auch zentrale Läsionen (42 %) durch hausinterne oder extern erfolgte Bildgebung nachgewiesen worden.

Tab. 7: Klinische Untersuchungsergebnisse des umfassten Patientenkollektivs

	Parästhesie	Hypästhesie	Parese	Ataxie
Ja	14	21	13	12
Nein	7	3	10	12

Tab. 8: Verteilung des physio- und pathologischen Reflexstatus im umfassten Patientenkollektiv (Reflexe: Getestet wurden die Muskeleigenreflexe)

	Reflexe	Babinski
Normal	14	20
Pathologisch	10	3

Bezüglich der subjektiven Pallästhesie der Probanden an oberer und unterer Extremität anhand der Überprüfung durch die Vibrationsgabel ergaben sich folgende Werte:

Tab. 9: Subjektive Pallästhesie: Prozentualer Anteil an Hand und Fuß gemäß der Untersuchung mit der Vibrationsgabel

	Hand/Hand in %	Fuß/Fuß in %
1	0/0 %	0/0 %
2	1/4 %	3/14 %
3	1/4 %	1/5 %
4	0/0 %	4/16 %
5	2/8 %	1/5 %
6	7/31 %	5/23 %
7	5/22 %	5/23 %
8	7/31 %	3/14 %

Die subjektive Vibrationsempfindung der oberen Extremität lag im umfassten Patientenkollektiv für 6/8 bei 31 %, bei 7/8 bei 22 % und bei 8/8 bei 31 %.

An der unteren Extremität betrug die subjektive Vibrationsempfindung bei 6/8 23 %, bei 7/8 ebenfalls 23 % und bei 8/8 14 % (siehe Tabelle 9).

Bei den elektrisch somatosensorisch evozierten Potentialen an oberer und unterer Extremität ergaben sich für die Medianus-SEPs 20 Normalbefunde und 3 verzögerte SEPs, bei den Tibialis-SEPs wurden 16 Normalbefunde und ebenfalls 3 verzögerte SEPs erhoben.

Bezüglich der sensiblen Neurographie des N. medianus betrug der Mittelwert der N. medianus-Amplitude $9,3 \mu\text{V}$ (Minimum $2,8 \mu\text{V}$, Maximum $16 \mu\text{V}$, SD: $\pm 4,2 \mu\text{V}$), der Mittelwert der Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus betrug $50,9 \text{ m/s}$ (Minimum 44 m/s , Maximum 62 m/s , SD: $\pm 4,4 \text{ m/s}$).

Die sensible Neurographie des N. suralis ergab einen Mittelwert der N. suralis-Amplitude von $13,1 \mu\text{V}$ (Minimum $4,2 \mu\text{V}$, Maximum $26 \mu\text{V}$, SD: $\pm 6,7 \mu\text{V}$) sowie einen Mittelwert der Nervenleitgeschwindigkeit von $51,3 \text{ m/s}$ (Minimum $40,6 \text{ m/s}$, Maximum $72,1 \text{ m/s}$, SD: $\pm 9 \text{ m/s}$).

Die motorische Neurographie des N. tibialis erbrachte einen Mittelwert von $21,7 \mu\text{V}$ für die Amplitude (Minimum $11,2 \mu\text{V}$, Maximum $42,7 \mu\text{V}$, SD: $\pm 9,5 \mu\text{V}$), der Mittelwert der Nervenleitgeschwindigkeit des N. tibialis betrug $44,2 \text{ m/s}$ (Minimum $32,7 \text{ m/s}$, Maximum $52,9 \text{ m/s}$, SD: $\pm 5,1 \text{ m/s}$), bezüglich der F-Welle wurde ein Mittelwert von $49,4 \text{ ms}$ erhoben (Minimum 39 ms , Maximum $59,9 \text{ ms}$, SD: $\pm 5,9 \text{ ms}$).

Die elektrisch evozierten Potentiale des N. medianus und des N. tibialis (nach Setzen der entsprechenden Marker) ergaben für den N. medianus einen Mittelwert von $19,9$ (Minimum 16 , Maximum $25,1$, SD: $\pm 2,1$), für den N. tibialis einen Mittelwert von $41,4$ (Minimum: $35,6$, Maximum: $56,9$, SD: $\pm 5,5$).

In Bezug auf die abgeleiteten mechanisch somatosensorisch evozierten Potentiale wurden gemäß der entsprechenden Marker (N0, P0) die folgenden Werte ermittelt:

		N0	P0	Amplitude (μ V)
<u>- Obere Extremität:</u>				
Vibration 8/8:	Mittelwert	34,8	46,7	1,3
	SD	7,2	8,7	0,43
	Minimum	26,9	34,2	0,8
	Maximum	51,5	62,4	2
Vibration 6/8:	Mittelwert	35,1	45	1,2
	SD	5,8	8,4	0,5
	Minimum	26,4	34,9	0,5
	Maximum	45,8	60	2
Vibration 4/8:	Mittelwert	35,3	44,5	1,1
	SD	5	6,7	0,6
	Minimum	27,9	36,5	0,4
	Maximum	46,3	59,5	2,5
Vibration 2/8:	Mittelwert	37,8	46,6	0,8
	SD	5	6,1	0,5
	Minimum	29,5	38,6	0,4
	Maximum	44,5	58,2	1,6
		N0	P0	Amplitude (μ V)
Druck:	Mittelwert	34,8	45,4	1,2
	SD	6,9	8,9	0,6
	Minimum	23,8	33,6	0,6
	Maximum	52,2	63,1	2,5

Impuls:	Mittelwert	37,9	48,1	1,6
	SD	6,4	8	0,5
	Minimum	26,1	33,4	0,8
	Maximum	48,9	60,3	3
Bestreichen:	Mittelwert	38,7	48,2	1,5
	SD	7,8	9,9	0,7
	Minimum	21,2	30,5	0,4
	Maximum	48,1	65,5	3
		N0	P0	Amplitude (μ V)

- Untere Extremität:

Vibration 8/8:	Mittelwert	51,3	60	0,8
	SD	9,7	8,4	0,4
	Minimum	35,4	46,6	0,2
	Maximum	63,6	71,9	1,5
Vibration 6/8:	Mittelwert	49,8	61	0,8
	SD	13,6	11,7	0,4
	Minimum	33,4	45,3	0,3
	Maximum	72,7	82,8	1,4
Vibration 4/8:	Mittelwert	47,3	57	0,8
	SD	3,6	3,3	0,3
	Minimum	41,4	51,5	0,5
	Maximum	50,7	59,8	1,4

		N0	P0	Amplitude (μ V)
Vibration 2/8:	Mittelwert	49,9	56,5	0,6
	SD	7,1	8,4	0
	Minimum	44,8	50,5	0,6
	Maximum	54,9	62,4	0,6
Druck:	Mittelwert	50,4	60,1	1,2
	SD	11,2	11,2	0,3
	Minimum	39,1	44,5	0,8
	Maximum	72,4	81,5	1,6
Impuls:	Mittelwert	48,9	59,7	1,1
	SD	10,7	9,2	0,5
	Minimum	37,5	47,6	0,4
	Maximum	73,2	75,5	2
Bestreichen:	Mittelwert	51,8	63	1
	SD	8,8	7,2	0,3
	Minimum	40,4	56,1	0,4
	Maximum	62,9	73,5	1,5

Mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale der oberen Extremität:

Tab. 10: Ergebnisse der MSEPs im umfassten Patientenkollektiv gemäß Gefühlsqualität und SEP des N. medianus

	Med. SEP	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Normal	20	22	17	16	9	18	18	13
Verzögert	3	1	1	0	0	1	5	0
Ausgefallen	0	0	5	7	14	4	1	10

Tab. 11: Anteil der subjektiven Wahrnehmung der Gefühlsqualität nach taktiler Stimulation

	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Ja	23	22	21	19	23	24	23
Nein	0	1	2	4	0	0	0

Tab. 12: Prozentualer Anteil der subjektiven Wahrnehmung der Gefühlsqualität nach taktiler Stimulation

	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Ja	100 %	96 %	91 %	83 %	100 %	100 %	100 %
Nein	0 %	4 %	9 %	17 %	0 %	0 %	0 %

Für die höchste Vibrationsintensität (8/8) ergaben sich 22 Normalbefunde sowie 1 verzögertes MSEP. Bei dieser Vibrationsintensität gaben alle Probanden an, diesen Vibrationsreiz sicher gespürt zu haben.

Unter graduerter Vibration (Reduktion auf 6/8) ergaben sich 17 Normalbefunde, 1 verzögertes MSEP und 5 waren hier bereits ausgefallen, dennoch gaben bei dieser Graduierung 22 Probanden an, die Vibrationsstimulation von 6/8 sicher gespürt zu haben, während 1 Proband angab, diese Stimulation nicht oder nicht sicher wahrgenommen zu haben.

Unter 4/8-Vibrationsstimulation ergaben sich 16 Normalbefunde und 7 ausgefallene MSEPs, wobei hier noch 21 Probanden die sichere 4/8-Vibrationsempfindung angaben, 2 Probanden gaben an, den Vibrationsreiz nicht oder nicht sicher gespürt zu haben.

Die letzte Graduierung des Vibrationsreizes auf 2/8 ergab noch 9 Normalbefunde und bereits 14 ausgefallene MSEPs. Es gaben 19 Untersuchungspersonen an, die Vibration sicher gespürt zu haben, 4 Probanden gaben an, die 2/8-Vibrationsreizung nicht oder nicht sicher gespürt zu haben.

Die weitere taktile Stimulation durch Druck ergab 18 Normalbefunde, 1 verzögertes

sowie 4 ausgefallene MSEPs. Hierbei gaben alle Probanden an, den Stimulationsreiz sicher gespürt zu haben.

Die Reizung durch Impuls erbrachte 18 Normalbefunde, 5 verzögerte und 1 ausgefallenes MSEP. Auch hier gaben alle Untersuchungsteilnehmer an, den Stimulationsreiz in Form von Impuls sicher gespürt zu haben.

Bei der Stimulation durch Bestreichen fanden sich 13 Normalbefunde sowie 10 ausgefallene MSEPs, auch bei dieser Stimulationsart gaben alle Teilnehmer an, das Bestreichen sicher gespürt zu haben.

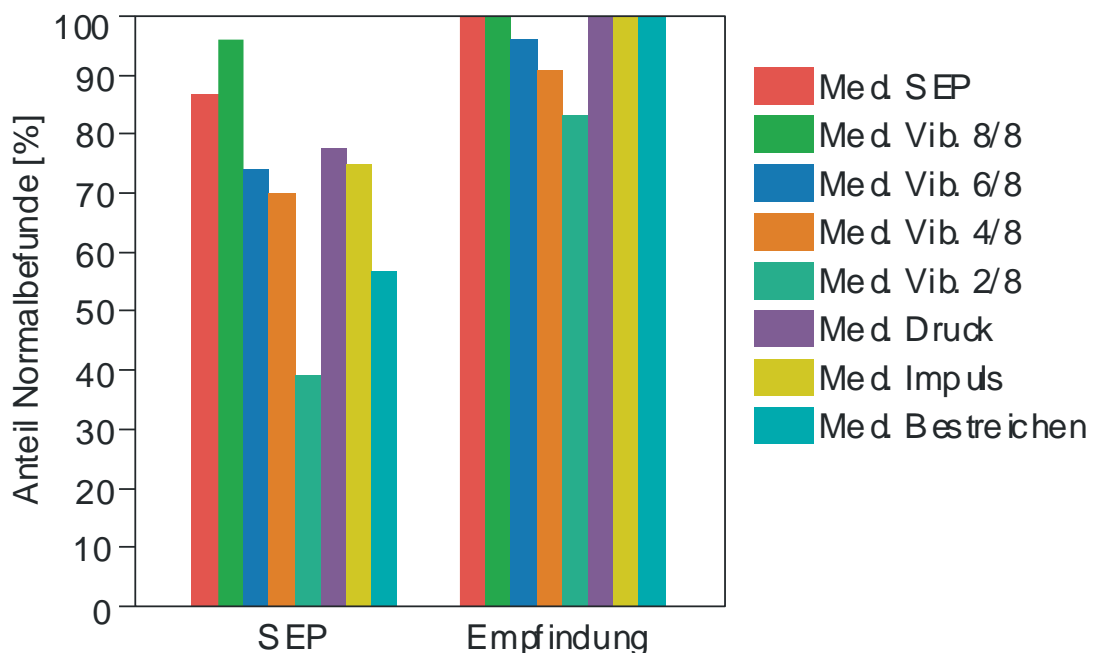


Abb. 11: Anteile der Normalbefunde in % der MSEPs und Medianus-SEP der oberen Extremität im Vergleich zur subjektiven Empfindung (Stimulationsreiz wurde sicher gespürt) der Probanden

Abbildung 11 beschreibt den prozentualen Anteil der Normalbefunde der verschiedenen Gefühlsqualitäten an oberer Extremität. Hierbei zeigt sich der höchste Anteil der Normalbefunde bei höchster Stimulation durch Vibration (8/8).

Bei Vergleich der graduierten Vibrationsreizung ergibt sich der nächst höchste prozentuale Anteil der Normalbefunde bei 6/8, hiernach bei 4/8. Für die geringste Vibrationsstufe 2/8 konnten nur noch knapp 40 % Normalbefunde erhoben werden. Im Vergleich mit allen Gefühlsqualitäten liefert somit die geringste Vibrationsintensität von

2/8 den prozentual geringsten Anteil der Normalbefunde.

Die prozentualen Anteile der Normalbefunde von Druck und Impuls sind vergleichbar (zwischen 70 und 80 %), während sich für die Qualität des Bestreichens nur lediglich 57 % Normalbefunde fanden.

Bezüglich der subjektiven Empfindung der Stimulation an oberer Extremität gaben jeweils bei elektrischer Stimulation des N. medianus sowie bei den mechanisch somatosensorisch evozierten Potentialen der höchsten Vibrationsstufe (8/8), Druck, Impuls und Bestreichen alle Probanden an, den dementsprechenden Stimulationsreiz ausreichend sicher verspürt zu haben. Vergleicht man hier die graduierte Vibrationsintensität miteinander, so ergibt sich bei abnehmender Vibrationsstärke eine Zunahme der Anzahl der Probanden, die diesen Reiz nicht oder nicht sicher verspürt haben.

Mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale der unteren Extremität:

Tab. 13: Ergebnisse der MSEPs im umfassten Patientenkollektiv gemäß Gefühlsqualität und SEP des N. tibialis

	Tib. SEP	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Normal	16	14	7	5	2	9	14	9
Verzögert	3	0	2	0	0	2	0	0
Ausgefallen	0	5	10	14	17	8	5	10

Tab. 14: Anteil der subjektiven Wahrnehmung der Gefühlsqualität nach taktiler Stimulation

	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Ja	19	18	15	12	18	19	19
Nein	0	1	4	7	1	0	0

Tab. 15: Prozentualer Anteil der subjektiven Wahrnehmung der Gefühlsqualität nach taktiler Stimulation

	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Ja	100 %	95 %	79 %	63 %	95 %	100 %	100 %
Nein	0 %	5 %	21 %	37 %	5 %	0 %	0 %

Bei der höchsten Vibrationsreizung (8/8) ergaben sich 14 Normalbefunde sowie 5 ausgefallene MSEPs. Alle Probanden gaben bei dieser Stimulation an, die Vibrationsreizung sicher gespürt zu haben.

Unter Reduktion der Vibrationsintensität auf 6/8 ergaben sich nur noch 7 Normalbefunde, 2 verzögerte und 10 ausgefallene MSEPs. 18 Versuchsteilnehmer gaben an, die Vibration von 6/8 durch den Stimulator sicher, 1 Proband gab an, die Vibration nicht oder nicht sicher gespürt zu haben.

Unter 4/8-Vibrationsreizung zeigten sich 5 Normalbefunde sowie 14 ausgefallene MSEPs. Hier gaben 15 Probanden an, die 4/8-Vibrationsreizung sicher, 4 Probanden gaben an, die Reizung nicht oder nicht sicher gespürt zu haben.

Unter letzter Graduierungsstufe der Vibrationsreizung auf 2/8 waren nur noch 2 Normalbefunde sowie 17 ausgefallene MSEPs zu dokumentieren. 12 Teilnehmer bejahten die Frage nach ausreichender Wahrnehmung dieses Vibrationsreizes, 7 Probanden gaben keine oder keine sichere Wahrnehmung dieses Reizes an.

Die weitere taktile Stimulation durch Druck ergab 9 Normalbefunde, 2 verzögerte und 8 ausgefallene MSEPs. 18 Probanden gaben an, die Druckreizung sicher, 1 Teilnehmer gab an, diese Reizung nicht oder nicht sicher gespürt zu haben.

Die Impulsreizung erbrachte 14 Normalbefunde und 5 ausgefallene MSEPs, hierbei bejahten alle Versuchsteilnehmer die sichere Wahrnehmung der Impulsreizung.

Bezüglich der Stimulation durch Bestreichen konnten 9 Normalbefunde sowie 10 ausgefallene MSEPs erhoben werden, hierbei gaben ebenfalls alle Untersuchungsteilnehmer die sichere Wahrnehmung dieses Reizes an.

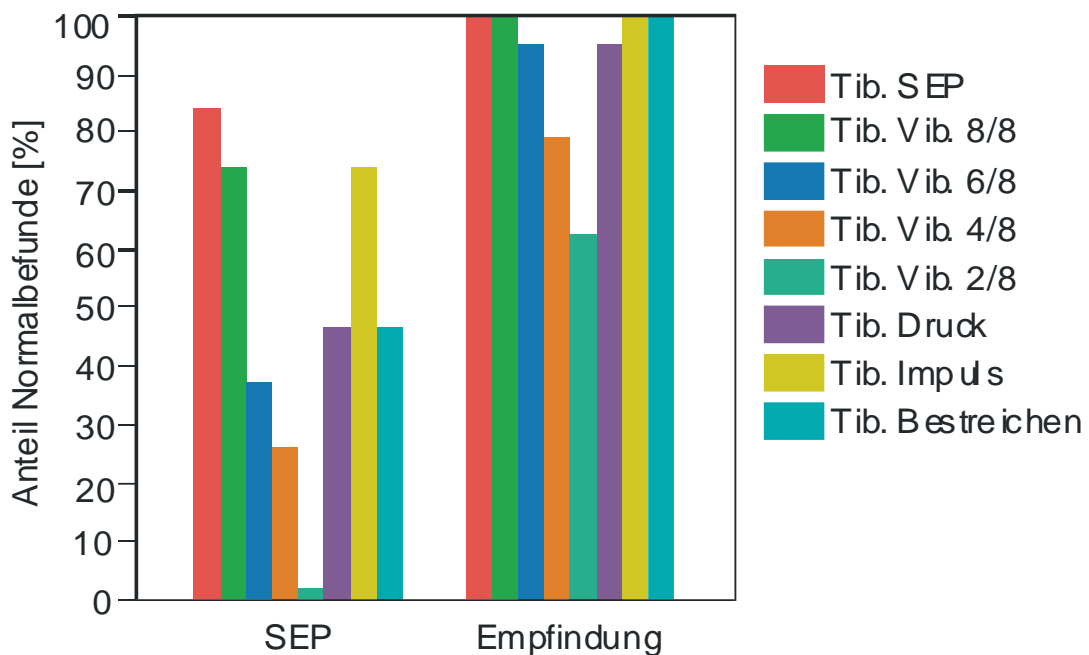


Abb. 12: Anteile der Normalbefunde in % der MSEPs und Tibialis-SEP der unteren Extremität im Vergleich zur subjektiven Empfindung (Stimulationsreiz wurde sicher gespürt) der Probanden

Die prozentualen Anteile der Normalbefunde der verschiedenen Gefühlsqualitäten der unteren Extremität zeigt Abbildung 12. Der höchste Anteil der Normalbefunde findet sich beim elektrischen SEP des N. tibialis.

Vergleicht man hier die 4 Vibrationsintensitäten miteinander, so ergibt sich auch hier der höchste prozentuale Anteil an Normalbefunden bei der höchsten Vibrationsstärke (8/8) (74 %), deutlich weniger prozentuale Normalbefunde fanden sich bei 6/8 (37 %) sowie bei 4/8 (26 %). Die geringste Vibrationsintensität (2/8) ergab auch hierbei den prozentual geringsten Anteil der Normalbefunde aller Gefühlsqualitäten (2 %).

Bezüglich des prozentualen Anteils der Normalbefunde sind Vibrationsstufe 8/8 mit Impuls (jeweils 74 %) sowie die Gefühlsqualitäten Druck und Bestreichen miteinander vergleichbar (jeweils 47 %).

Wird erneut die subjektive Empfindung der Versuchsteilnehmer an unterer Extremität verglichen, so ergeben sich jeweils für die elektrische Stimulation des N. tibialis sowie für die mechanisch somatosensorisch evozierten Potentiale durch Vibrationsstufe 8/8, Impuls sowie Bestreichen eine Bestätigung aller Probanden, den dementsprechenden Reiz ausreichend sicher verspürt zu haben. Auch hier ergibt sich beim Vergleich der graduierten Vibrationsreizung die höchste subjektive Empfindungsrate bei der höchsten

Vibrationsstärke (8/8), die Anzahl derjenigen Probanden, die angaben, den Reiz nicht, oder nicht ausreichend sicher gespürt zu haben nimmt mit Abnahme der Vibrationsintensität zu.

3.2. Anteil pathologischer Befunde an oberer Extremität:

Die kortikal abgeleiteten elektrisch evozierten Potentiale des N. medianus zeigten in diesem Patientenkollektiv zu 87 % normale Werte, bei 13 % waren diese verzögert, ausgefallen war das SEP des N. medianus bei keinem Probanden (siehe Abbildung 13).

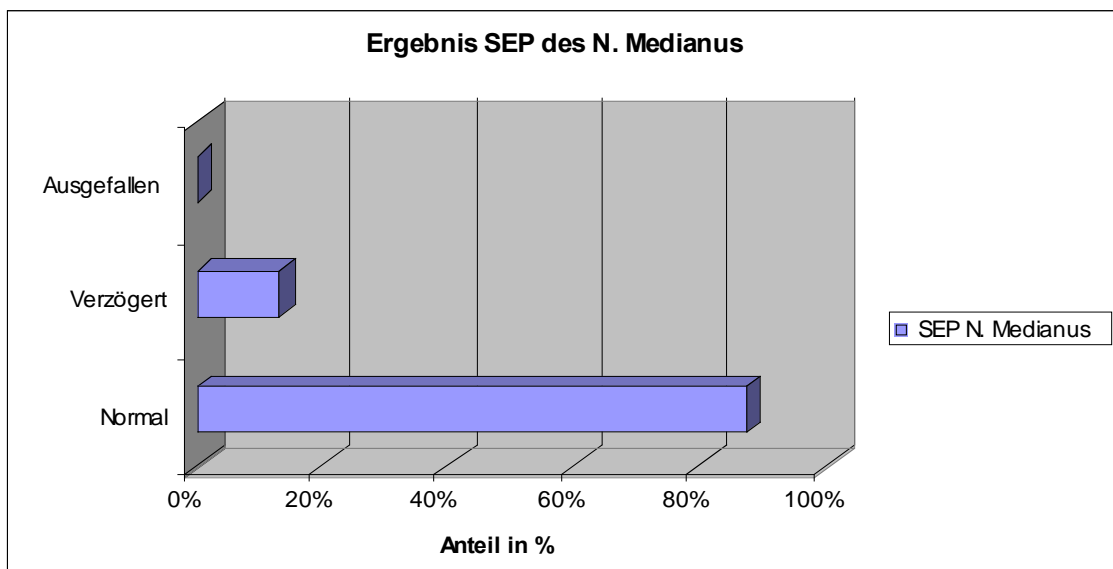


Abb. 13: Prozentualer Anteil der Ergebnisse des Medianus-SEP gemäß der Auswertung und Gruppierung in normal, verzögert und ausgefallen

Tab. 16: Prozentualer Anteil der MSEP-Ergebnisse und SEP des N. medianus im Patientenkollektiv an der Hand

	Med. SEP	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Normal	87 %	96 %	74 %	70 %	39 %	78 %	75 %	57 %
Verzögert	13 %	4 %	4 %	0 %	0 %	4 %	21 %	0 %
Ausgefallen	0 %	0 %	22 %	30 %	61 %	18 %	4 %	43 %

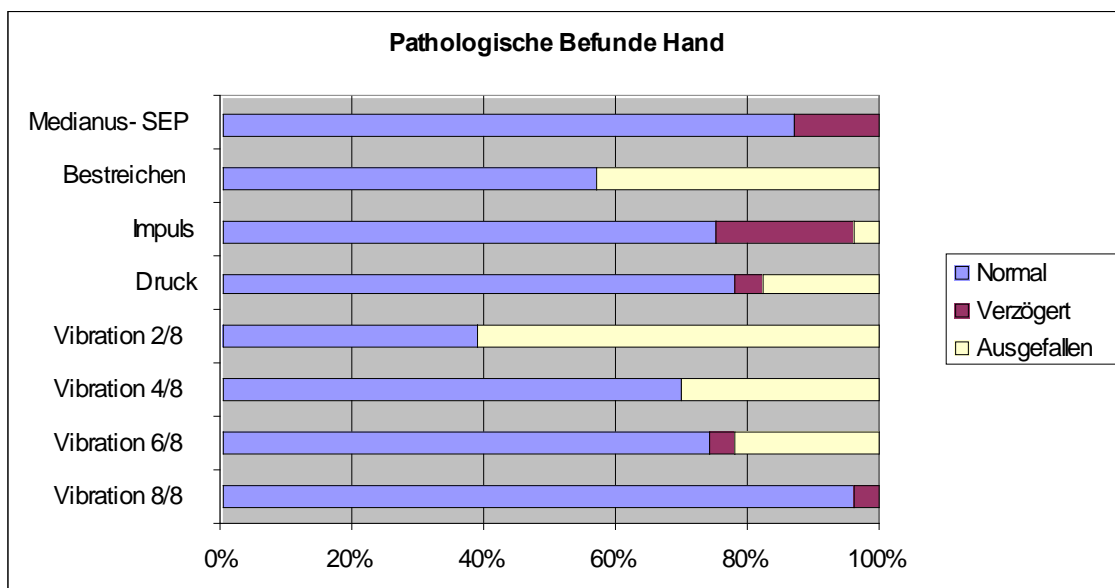


Abb. 14: Prozentualer Anteil der Ergebnisse nach Gefühlsqualitäten mit graduierter Vibrationsreizung im Vergleich zum Medianus-SEP gemäß normalen, verzögerten und ausgefallenen Werten

Tabelle 16 zeigt den prozentualen Anteil normaler, verzögerter sowie ausgefallener Befunde der vier Gefühlsqualitäten inklusive graduierter Vibrationsreizung im Vergleich zu den Befunden des elektrisch evozierten Potentials des N. medianus. Diese Ergebnisse werden in Abbildung 14 durch ein Balkendiagramm veranschaulicht.

Bei den Gefühlsqualitäten der Vibrationsstärken 6/8, 8/8 sowie bei Druck und Impuls ergab sich ein geringer prozentualer pathologischer Anteil.

Die Vibrationsreizung durch 4/8 ergab zu 30 %, die Gefühlsqualität Bestreichen zu 43 %, die geringste Vibrationsintensität 2/8 zu 61 % pathologische Ergebnisse in Form

von nicht mehr messbaren, also ausgefallenen Potentialen.

Es zeigt sich, dass die klinisch etablierte Messung des Medianus-SEP im Vergleich zu den mechanisch somatosensorisch evozierten Potentialen nur 13 % pathologische Ergebnisse liefert, welche sich ausschließlich durch verzögerte Potentiale zusammensetzt.

3.3. Anteil pathologischer Befunde an unterer Extremität:

Die kortikal abgeleiteten elektrisch evozierten Potentiale des N. tibialis ergaben in besagtem Probandenkollektiv zu 84 % normale Werte, verzögert zeigten sich diese bei 16 %, ausgefallen war das SEP des N. tibialis bei keinem Probanden (siehe Abbildung 15).

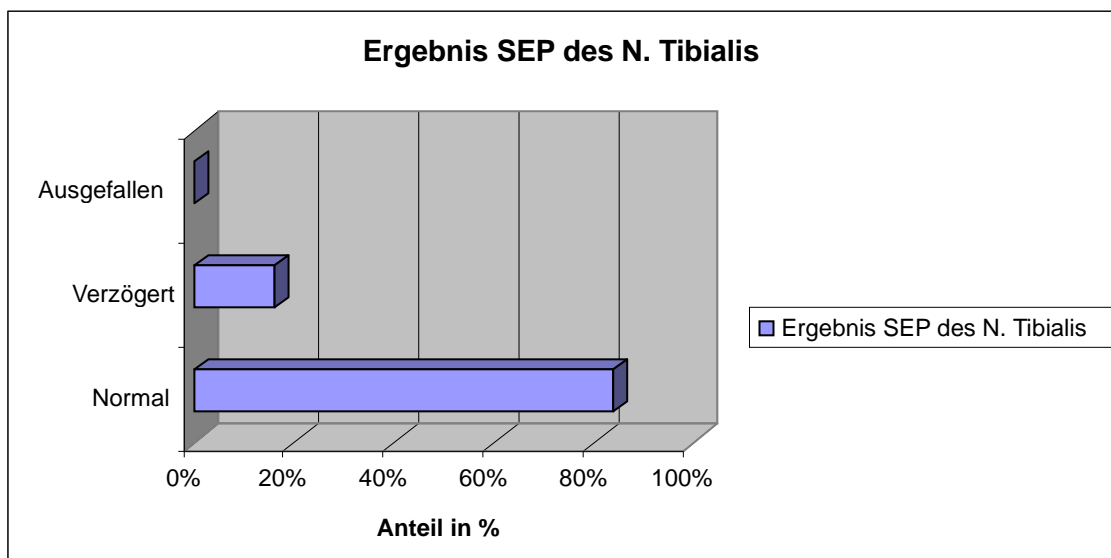


Abb. 15: Prozentualer Anteil der Ergebnisse des Tibialis-SEP gemäß der Auswertung und Gruppierung in normal, verzögert und ausgefallen

Tab. 17: Prozentualer Anteil der MSEP-Ergebnisse und SEP des N. tibialis im Patientenkollektiv am Fuß

	Tib. SEP	Vib. 8/8	Vib. 6/8	Vib. 4/8	Vib. 2/8	Druck	Impuls	Bestreichen
Normal	84 %	74 %	37 %	26 %	2 %	47 %	74 %	47 %
Verzögert	16 %	0 %	10 %	0 %	0 %	11 %	0 %	0 %
Ausgefallen	0 %	26 %	53 %	74 %	98 %	42 %	26 %	53 %

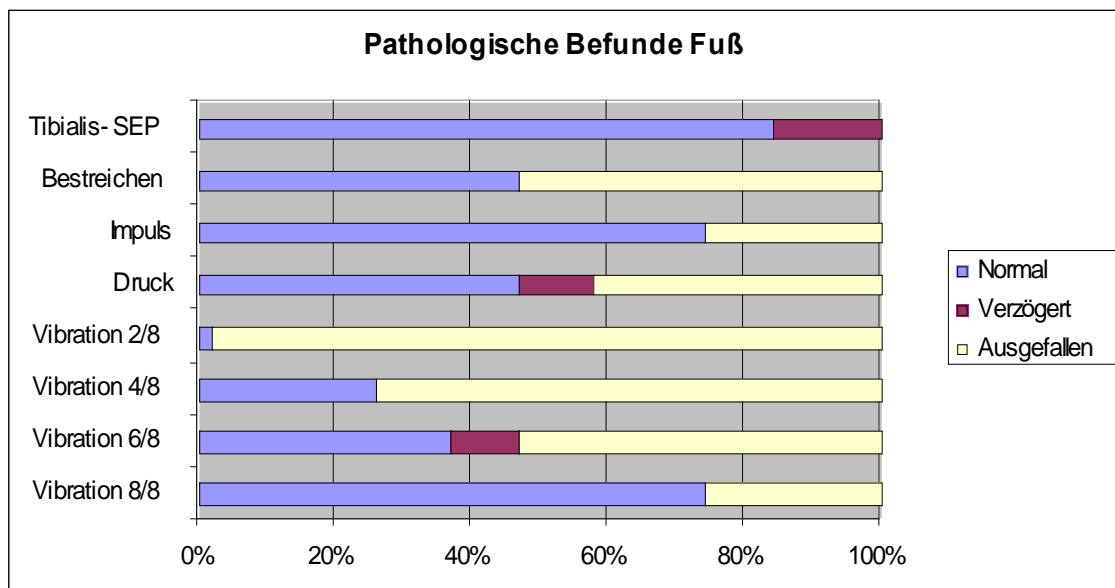


Abb. 16: Prozentualer Anteil der Ergebnisse nach Gefühlsqualitäten mit graduerter Vibrationsreizung im Vergleich zum Tibialis-SEP gemäß normalen, verzögerten und ausgefallenen Werten

Tabelle 17 zeigt den prozentualen Anteil pathologischer Befunde der vier Gefühlsqualitäten inklusive graduerter Vibrationsstärke im Vergleich zu den Ergebnissen des elektrisch evozierten Potentials des N. tibialis. Die Ergebnisse werden in Abbildung 16 durch ein Balkendiagramm dargestellt.

Die Qualität Impuls sowie die Vibrationsreizung 8/8 lieferten jeweils nur 26 % pathologische, hier ausgefallene Potentiale, während die Qualitäten Bestreichen sowie Druck zu jeweils 53 % pathologische Befunde ergaben.

Der pathologische Anteil besteht bei Bestreichen zu 100 % aus ausgefallenen

Potentialen, während sich der prozentuale Anteil pathologischer Befunde bei Druck aus 42 % ausgefallenen sowie 11 % verzögerten Potentialen zusammensetzt.

Bezüglich der graduierten Vibrationsstärke von 6/8 ergaben sich 53 % ausgefallene sowie 10 % verzögerte Potentiale. Die Vibrationsintensitäten von 4/8 und 2/8 erbrachten lediglich pathologische Befunde in Form von ausgefallenen Potentialen, bei der 4/8-Reizung ergaben sich hierbei pathologische Befunde von 74 %, bei der 2/8-Reizung zeigten sich sogar pathologische Befunde von 98 %.

Auch bei der unteren Extremität konnten bei den mechanisch somatosensorisch evozierten Potentialen prozentual mehr pathologische Ergebnisse gefunden werden, als bei der klinisch etablierten Messung der elektrisch evozierten SEPs des N. tibialis (16 % pathologische Befunde durch verzögerte Potentiale).

3.4. Anteil normaler und pathologischer Befunde bei klinischer Symptomatik

(Am Beispiel der Parästhesie an oberer und unterer Extremität):

In dieser Arbeit wurde aus der Anamneseerhebung mit dem Patienten sowie aus den eingesehenen Arztbriefen die subjektiv vom Patienten geschilderte Symptomatik erfasst, sodass die Auswertung der prozentualen Anteile der Normal- und pathologischen Befunde bei Patienten mit und ohne geschilderte Parästhesien an oberer und unterer Extremität erfolgen konnte (siehe Tabelle 18 und 19).

Tab. 18: Prozentualer Anteil der Normalbefunde des umfassten Patientenkollektivs mit und ohne Parästhesien an oberer Extremität

	Mit Parästhesien	Ohne Parästhesien
SEP Medianus	92 %	100 %
Vibration 8/8	100 %	86 %
Vibration 6/8	92 %	57 %
Vibration 4/8	92 %	43 %
Vibration 2/8	50 %	29 %
Druck	83 %	71 %
Impuls	77 %	57 %
Bestreichen	50 %	43 %

Bezüglich der oberen Extremität war beim elektrischen SEP des N. medianus bei Patienten mit klinischer Symptomatik zu 92 %, bei Patienten ohne klinische Symptomatik zu 100 % ein Normalbefund zu dokumentieren.

Bei der höchsten Vibrationsintensität 8/8 ergab sich bei Probanden mit Parästhesien zu 100 %, bei Probanden ohne solche zu 86 % ein Normalbefund.

Die Vibrationsreizung durch 6/8 erbrachte bei Patienten mit Symptomatik zu 92 %, bei Patienten ohne Symptomatik zu 57 % Normalbefunde.

Normalbefunde fanden sich bei der Vibrationsstärke von 4/8 bei 92 % der Untersuchungsteilnehmer mit klinischen Symptomen, bei Probanden ohne klinische Symptome fanden sich diese bei 43 %.

Noch 50 % Normalbefunde konnten bei Vibrationsreizung mit 2/8 bei Patienten mit Parästhesien gefunden werden, bei Patienten ohne Parästhesien betrug der prozentuale Anteil der Normalbefunde 29 %.

Die Gefühlsqualität Druck ergab bei den Teilnehmern der Studie mit Symptomatik zu 83 %, bei Teilnehmern ohne Symptomatik zu 71 % normale Befunde.

Für die Qualität Impuls konnten für Patienten mit Sensibilitätsdefizit zu 77 %, für jene ohne Sensibilitätsdefizit zu 57 % Normalbefunde erhoben werden.

Bei Bestreichen fanden sich bei Versuchsteilnehmern mit klinischen Symptomen zu 50 %, bei Versuchsteilnehmern ohne klinische Symptome zu 43 % Normwerte.

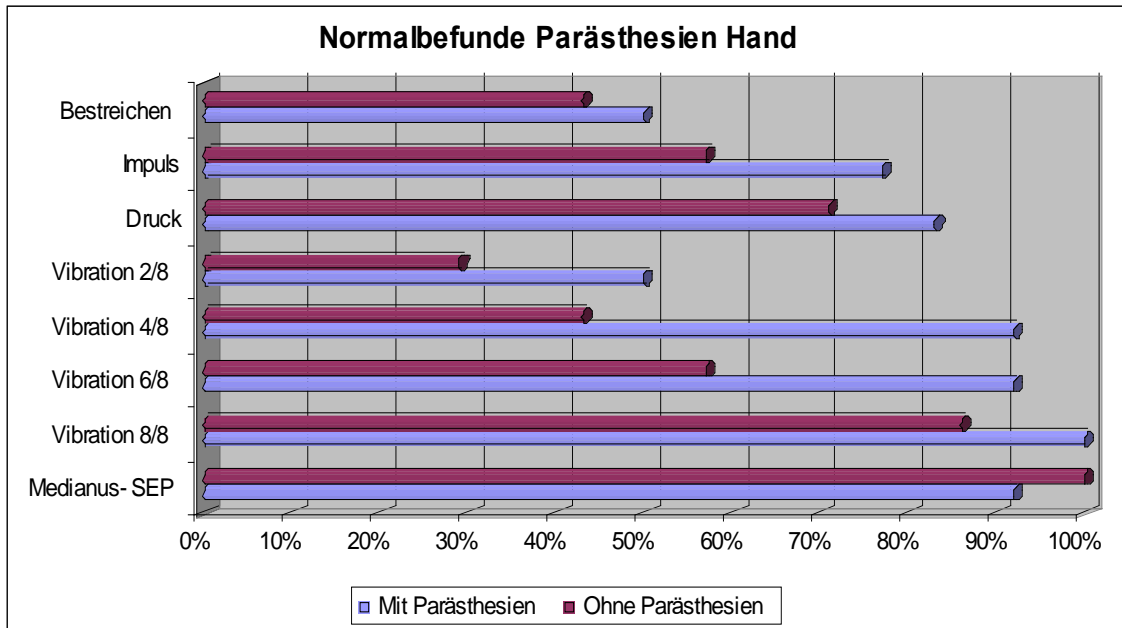


Abb. 17: Prozentualer Anteil der Normalbefunde nach klinischer Symptomatik an der oberen Extremität

Abbildung 17 beschreibt den prozentualen Anteil der Normalbefunde der oberen Extremität anhand klinischer Symptomatik (mit und ohne Parästhesien).

Den prozentual höchsten Anteil der Normalbefunde fand sich bei Probanden ohne Parästhesien beim elektrischen SEP des N. medianus, bei Probanden mit Parästhesien fand sich der höchste prozentuale Normalbefund bei einer Vibrationsintensität von 8/8. Bezüglich der mechanisch somatosensorisch evozierten Potentiale zeigten sich jeweils prozentual mehr Normalbefunde bei Patienten mit Parästhesien (im Vergleich zu Probanden ohne Sensibilitätsdefizit).

Den höchsten Anteil pathologischer Befunde bei Patienten ohne klinische Symptomatik lieferte die Vibrationsreizung mit 2/8. Hier konnten zu 71 % pathologische Werte erhoben werden.

Die prozentual höchsten pathologischen Ergebnisse bei Versuchsteilnehmern mit Sensibilitätsdefizit fanden sich mit 50 % ebenfalls bei der Vibrationsstärke von 2/8 sowie der Gefühlsqualität Bestreichen (ebenfalls 50 %).

In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls die prozentualen Anteile der Normalbefunde an unterer Extremität von Patienten mit und ohne Sensibilitätsdefizit am Beispiel der Parästhesie verglichen (siehe Tabelle 19).

Tab. 19: Prozentualer Anteil der Normalbefunde des umfassten Patientenkollektivs mit und ohne Parästhesien an unterer Extremität

	Mit Parästhesien	Ohne Parästhesien
SEP Tibialis	100 %	100 %
Vibration 8/8	73 %	100 %
Vibration 6/8	36 %	33 %
Vibration 4/8	27 %	33 %
Vibration 2/8	18 %	0 %
Druck	36 %	100 %
Impuls	73 %	100 %
Bestreichen	27 %	100 %

Das SEP des N. tibialis lieferte bei Probanden mit sowie ohne Sensibilitätsdefizit zu 100 % Normalbefunde.

Bezüglich der graduierten Vibrationsreizung 8/8 ergab sich bei Patienten mit klinischer Symptomatik noch zu 73 %, bei Patienten ohne die klinischen Symptome zu 100 % Normalbefunde.

Die Vibrationsstärke 6/8 ergab normale Befunde zu 36 % bei Versuchsteilnehmern mit Parästhesien, bei Versuchsteilnehmern ohne diese konnten zu 33 % normale Befunde erfasst werden.

Bei Vibrationsintensität von 4/8 zeigten sich Normalbefunde bei Probanden mit Sensibilitätsdefizit zu 27 %, bei Probanden ohne entsprechendes Defizit waren noch zu 33 % Normwerte zu verzeichnen.

Die geringste Vibrationsreizung von 2/8 erbrachte bei Teilnehmern der Studie mit dementsprechender Symptomatik zu 18 % Normalbefunde, bei Teilnehmern der Studie ohne die klinische Symptomatik konnten bei keinem der Teilnehmer ein Normalbefund dokumentiert werden (0 %).

Die Gefühlsqualitäten Druck, Impuls und Bestreichen ergaben bei allen Probanden ohne geschilderte Parästhesien zu jeweils 100 % Normalbefunde, während bei Patienten mit Parästhesien bei Druck zu 36 %, bei Impuls zu 73 % und bei Bestreichen zu 27 % Normwerte erfasst wurden.

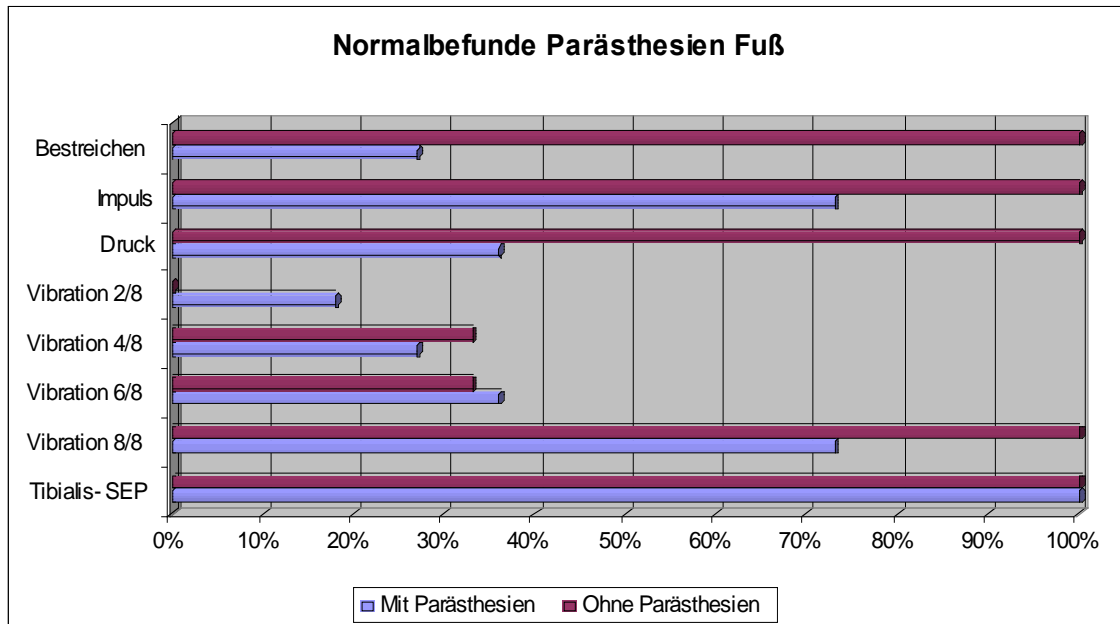


Abb. 18: Prozentualer Anteil der Normalbefunde nach klinischer Symptomatik an der unteren Extremität

Abbildung 18 zeigt den prozentualen Anteil der Normalbefunde bei Patienten mit und ohne Parästhesien an der unteren Extremität.

Den höchsten Anteil der Normalbefunde fanden sich bei Patienten mit Parästhesien beim elektrischen SEP des N. tibialis (100 %), auch bei Patienten ohne Parästhesien wurden hierbei beim elektrischen SEP des N. tibialis der höchste Anteil von Normalbefunden (100 %) verzeichnet, ebenso wie bei der Vibrationsreizung mit 8/8, Druck, Impuls und Bestreichen.

Den geringsten Anteil der Normalbefunde für Probanden mit und ohne Sensibilitätsdefizit zeigte sich bei geringster Vibrationsintensität von 2/8. Hierbei ergaben sich für Probanden mit klinischer Symptomatik zu 18 %, bei Probanden ohne diese bei keinem Versuchsteilnehmer Normalbefunde (0 %). Bezüglich des umfassten Patientenkollektivs konnten vor allem bei Probanden mit sensiblem Symptom (in Form

von Parästhesien) an unterer Extremität pathologische Befunde erhoben werden, während bei Probanden ohne jenes Symptom (ausgenommen Vibrationsreizung mit 2/8 bis 6/8) sowohl beim SEP des N. tibialis, als auch den mechanisch somatosensorisch evozierten Potentialen keinerlei pathologische Befunde erfasst werden konnten.

3.5. Anteil normaler und pathologischer Befunde bei klinischer Symptomatik

(Am Beispiel der Pallästhesie an unterer Extremität):

Aus Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung der Probanden erfolgte die Erhebung des individuellen Vibrationsempfindens (Pallästhesie) an oberer und unterer Extremität, sodass in der vorliegenden Arbeit die Normal- sowie pathologischen Befunde der mechanisch somatosensorisch evozierten Potentiale in Abhängigkeit dieses sensiblen Symptoms gegenübergestellt werden können (siehe Tabelle 20).

Zur Vereinfachung erfolgte die Unterteilung des Vibrationsempfindens gemäß der erhobenen Befunde mit der Rydel-Seiffer-Vibrationsgabel in leichte, mittlere und schwere Pallhypästhesie.

Hierbei umfasste die leichte Pallhypästhesie eine Vibrationsempfindung von 6–8/8, die mittlere Pallhypästhesie umfasste 3–5/8, eine schwere Pallhypästhesie beschrieb ein Vibrationsempfinden von 0–2/8.

Tab. 20: Prozentualer Anteil der Normalbefunde der MSEPs an unterer Extremität am Beispiel des Vibrationsempfindens nach Einteilung in leichte, mittlere und schwere Pallhypästhesie

	Normalbefund 6–8/8 % (leicht)	Normalbefund 3–5/8 % (mittel)	Normalbefund 0–2/8 % (schwer)
SEP Tibialis	80 %	83 %	100 %
Vibration 8/8	82 %	83 %	0 %
Vibration 6/8	55 %	17 %	0 %
Vibration 4/8	45 %	0 %	0 %
Vibration 2/8	18 %	0 %	0 %
Druck	64 %	33 %	0 %
Impuls	82 %	83 %	0 %
Bestreichen	64 %	33 %	0 %

Das elektrische SEP des N. tibialis erbrachte hierbei bei leichter Pallhypästhesie zu 80 %, bei mittlerer Pallhypästhesie zu 83 % und bei schwerer Pallhypästhesie sogar zu 100 % Normalbefunde.

Bei der Vibrationsreizung mit 8/8 fanden sich bei leichter Einschränkung des Vibrationsempfindens zu 82 % und bei mittlerer Pallhypästhesie zu 83 % Normalbefunde, während bei schwerer Beeinträchtigung der Vibrationswahrnehmung lediglich pathologische Befunde erhoben werden konnten. Bei allen weiteren mechanisch somatosensorisch evozierten Potentialen ergaben sich in der Kategorie der schweren Pallhypästhesie jeweils ausschließlich pathologische Befunde.

Bei Vibrationsstärke 6/8 entsprechend zeigten sich noch 55 % Normalbefunde bei leichter und 17 % Normalbefunde bei mittlerer Pallhypästhesie.

Die Vibrationsreizung mit 4/8 lieferte für die leichte Einschränkung der Pallästhesie zu 45 % Normalbefunde, für die mittlere und schwere Pallhypästhesie jeweils ausschließlich pathologische Befunde.

Bei geringster Vibrationsstärke 2/8 konnten nur noch Normalbefunde von 18 % bei leichter Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens gefunden werden, die Ergebnisse bei mittlerer und schwerer Pallhypästhesie zeigten jeweils ausschließlich pathologische Befunde.

Die Gefühlsqualitäten Druck und Bestreichen ergaben jeweils bei leichter Einschränkung der Wahrnehmung von Vibration zu 64 % und bei mittlerer Einschränkung der Empfindung dieser Gefühlsqualität zu 33 % Normalbefunde, während die taktile Stimulation durch Impuls bei leichter Pallhypästhesie zu 82 % und bei mittlerer Pallhypästhesie zu 83 % Normalwerte erbrachte.

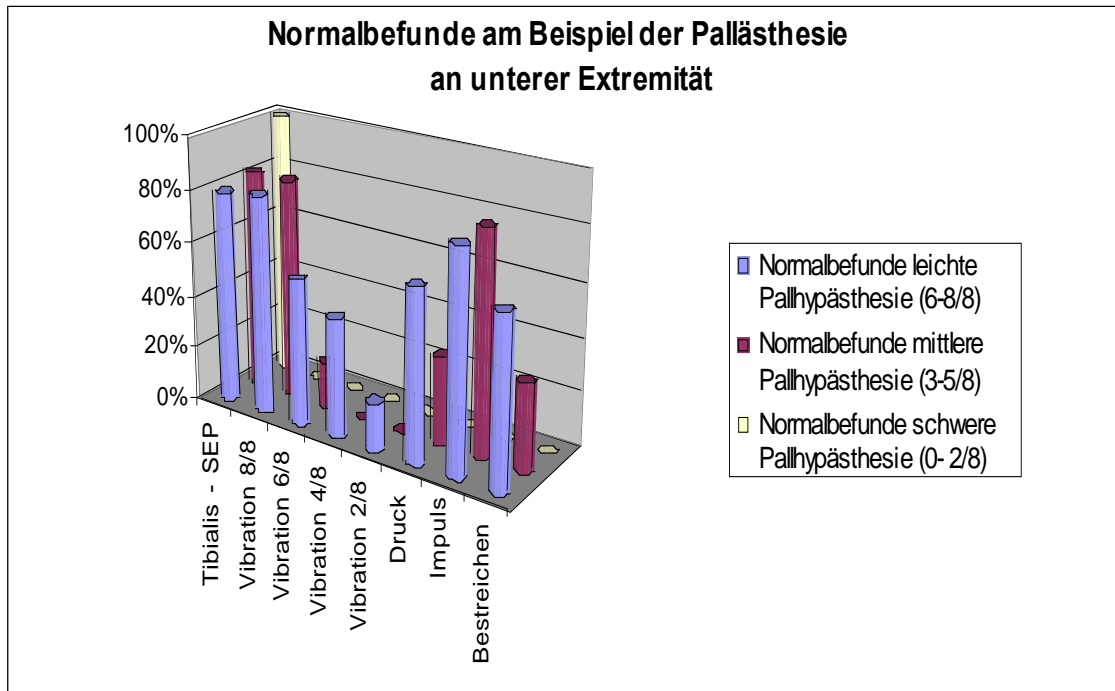


Abb. 19: Prozentualer Anteil der Normalbefunde der MSEPs und SEP des N. tibialis an unterer Extremität am Beispiel des Vibrationsempfindens nach Einteilung in leichte, mittlere und schwere Pallhypästhesie

Abbildung 19 zeigt den prozentualen Anteil der Normalbefunde der verschiedenen Pallhypästhesie-Gruppen (schwer, mittel, leicht) an der unteren Extremität.

Den höchsten Anteil an Normalbefunden bei leichter Einschränkung des Vibrationsempfindens ergab sich bei höchster Vibrationsreizung 8/8 und Impuls (jeweils 82 %).

Bei mittlerer Pallhypästhesie wurden die höchsten Normwerte ebenfalls bei Vibrationsstärke 8/8 und Impuls sowie dem elektrischen SEP des N. tibialis gefunden.

Bei schwerer Pallhypästhesie lieferte das elektrische SEP des N. tibialis ausschließlich Normwerte, während alle Werte der MSEPs pathologische Befunde zeigten.

Den geringsten Anteil von Normwerten erbrachte bei leichter Pallhypästhesie die Vibrationsreizung mit 2/8 (18 %), bei mittlerer Pallhypästhesie ebenfalls die Vibrationsreizung mit 2/8 sowie 4/8 (jeweils ausschließlich pathologische Befunde).

3.6. Gegenüberstellung der Ergebnisse Hand/Fuß:

Unter den Punkten 3.2. und 3.3. wurden die Ergebnisse der mechanisch somatosensorisch evozierten Potentiale an oberer und unterer Extremität im Vergleich zu den elektrischen SEPs des N. medianus und N. tibialis sowie im Vergleich miteinander beschrieben.

Vergleicht man die Ergebnisse der oberen mit den Ergebnissen der unteren Extremität anhand der Gefühlsqualitäten, so ergaben sich jeweils für alle vier Qualitäten (auch bei graduierter Vibrationsintensität) prozentual mehr Normalbefunde an der oberen Extremität.

Bezüglich der elektrisch evozierten Potentiale durch den N. medianus und N. tibialis ergaben sich an oberer und unterer Extremität prozentual vergleichbare Normalbefunde (Hand 87 %, Fuß 84 %) sowie verzögerte Potentiale (Hand 13 %, Fuß 16 %).

Ausgefallene Potentiale konnten bei keinem der elektrisch evozierten Potentiale dokumentiert werden.

Vergleicht man die Ergebnisse der einzelnen Gefühlsqualitäten von oberer mit denen der unteren Extremität, so zeigten sich sowohl für Hand, als auch Fuß den höchsten prozentualen Anteil der Normalbefunde bei höchster Vibrationsstärke 8/8 (bei unterer Extremität zudem auch Impuls). Auch den prozentual geringsten Anteil der Normalbefunde lieferte sowohl an oberer, als auch an unterer Extremität die geringste Vibrationsintensität 2/8.

Die weitere Gegenüberstellung der Vibrationsreizungen an Hand und Fuß ergaben bei oberer und unterer Extremität jeweils eine kontinuierliche Abnahme der Normalbefunde bei Abnahme der Vibrationsstärke.

Die einzige Gefühlsqualität, für die sowohl an oberer, als auch an unterer Extremität nahezu identische Normwerte gemessen wurden, war Impuls (siehe Tabelle 21 und Abbildung 20).

Tab. 21: Prozentuale Normalbefunde der MSEPs an oberer und unterer Extremität

	Normalbefunde Hand	Normalbefunde Fuß
Vibration 8/8	96 %	74 %
Vibration 6/8	74 %	37 %
Vibration 4/8	70 %	26 %
Vibration 2/8	39 %	2 %
Druck	78 %	47 %
Impuls	75 %	74 %
Bestreichen	57 %	47 %

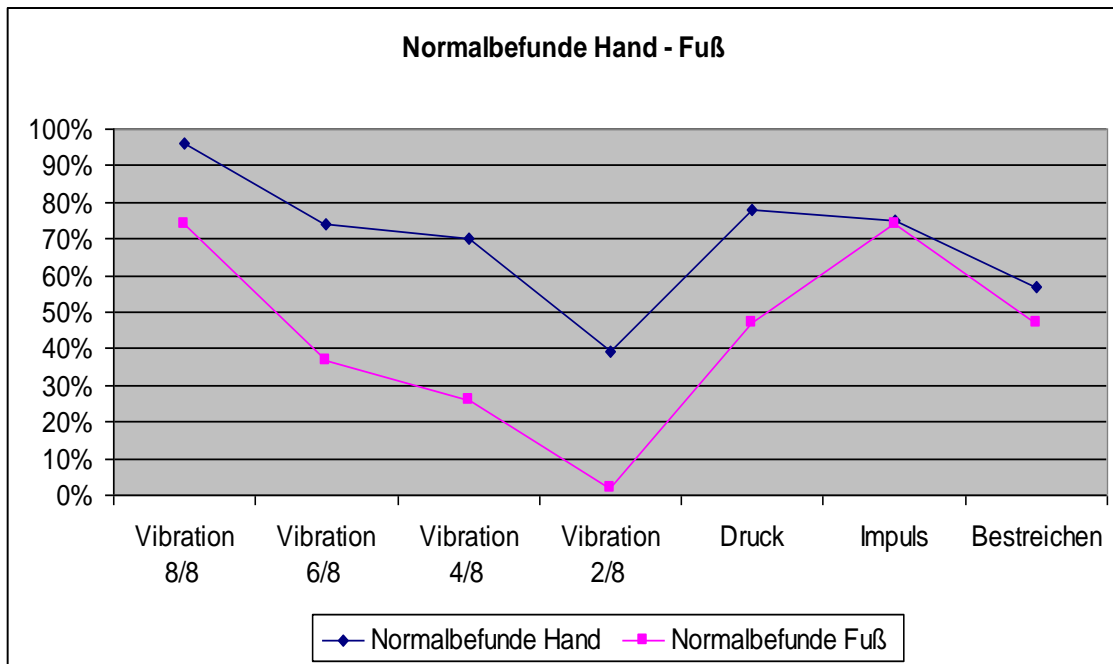


Abb. 20: Gegenüberstellung der Normalbefunde in Prozent gemäß der vier Gefühlsqualitäten von oberer und unterer Extremität

3.7. Gegenüberstellung der Ergebnisse Hand/Fuß bei klinischer Symptomatik
(Patientenkollektiv mit Parästhesien):

Unter 3.4. wurden die Ergebnisse der Normal- sowie pathologischen Befunde bei klinischer Symptomatik am Beispiel der Parästhesie separat für obere und untere Extremität beschrieben.

Bezüglich der elektrisch evozierten Potentiale ergaben sich bei Probanden mit Parästhesien vergleichbare Normwertanteile für die elektrischen SEPs des N. medianus (92 %) und des N. tibialis (100 %).

Vergleicht man die Ergebnisse des Patientenkollektivs mit Parästhesien an oberer Extremität mit den Ergebnissen des Patientenkollektivs mit Parästhesien an unterer Extremität, so zeigten sich für jegliche taktile Stimulation prozentual mehr Normalbefunde an oberer, als an unterer Extremität.

Den höchsten Anteil der Normalbefunde ergab sich sowohl bei Hand, als auch Fuß bei höchster Vibrationsstärke 8/8 (bei unterer Extremität zudem auch Impuls, jeweils 73 %).

Den prozentual geringsten Anteil von Normalbefunden lieferte sowohl bei Hand, als auch Fuß die geringste Vibrationsstärke von 2/8 (bei oberer Extremität zudem auch Bestreichen, jeweils 50 %).

In diesem Patientenkollektiv wurde bei Impuls, als einziger Gefühlsqualität, sowohl an Hand, als auch an Fuß nahezu identische Normwerte gemessen (Hand 77 %, Fuß 73 %) (siehe Tabelle 22 und Abbildung 21).

Tab. 22: Prozentualer Anteil der Normalbefunde bei Patienten mit Parästhesien an oberer und unterer Extremität

	Normalbefunde Hand mit Parästhesien	Normalbefunde Fuß mit Parästhesien
Vibration 8/8	100 %	73 %
Vibration 6/8	92 %	36 %
Vibration 4/8	92 %	27 %
Vibration 2/8	50 %	18 %
Druck	83 %	36 %
Impuls	77 %	73 %
Bestreichen	50 %	27 %

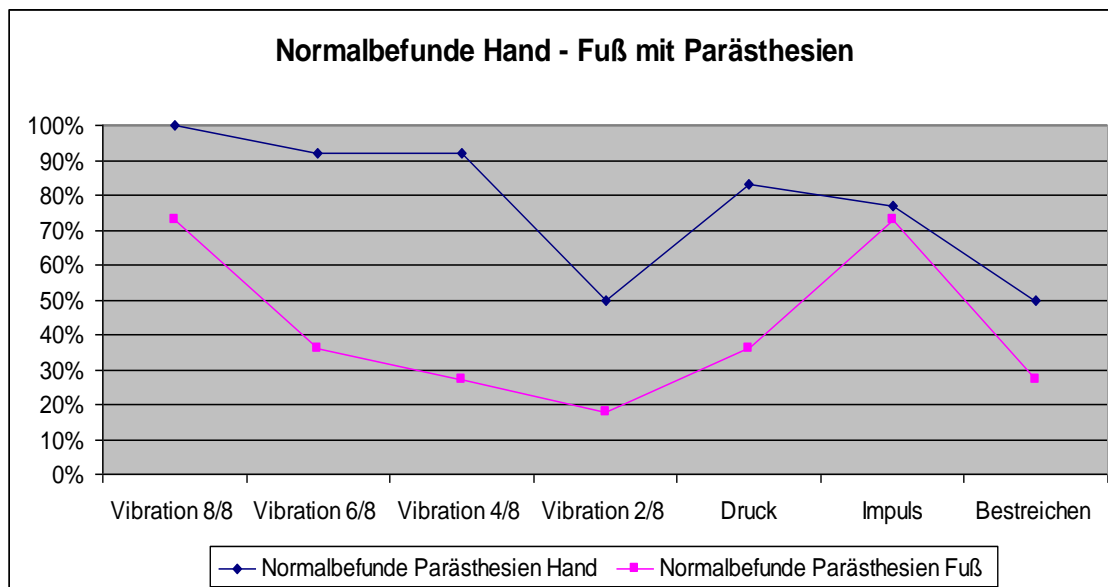


Abb. 21: Gegenüberstellung der Normalbefunde in Prozent gemäß der vier Gefühlsqualitäten von oberer und unterer Extremität bei Probanden mit Parästhesien

3.8. Gegenüberstellung der Ergebnisse Hand/Fuß ohne klinische Symptomatik (Patientenkollektiv ohne Parästhesien):

In einem Patientenkollektiv ohne Parästhesien zeigten sich bezüglich der elektrisch evozierten Potentiale sowohl bei oberer, als auch bei unterer Extremität keine pathologischen Befunde

(SEP des N. medianus und N. tibialis jeweils 100 % Normalbefund).

Im Vergleich zu einem Patientenkollektiv mit klinischer Symptomatik ließ sich diesem Kollektiv keiner Extremität ein durchgehend höherer prozentualer Anteil von Normalbefunden zuordnen.

Den prozentual höchsten Anteil an Normalbefunden fand sich an oberer und unterer Extremität bei einer Vibrationsreizung mit 8/8 (an unterer Extremität Vibration 8/8, Druck, Impuls, Bestreichen jeweils 100 %), jedoch konnte bei der unteren Extremität lediglich bei den Vibrationsintensitäten von 6/8 bis 2/8 pathologische Befunde erhoben werden, während alle Gefühlsqualitäten für die obere Extremität verschiedene prozentuale Anteile pathologischer Befunde erbrachte.

Den niedrigsten Anteil der Normalbefunde zeigte sich an Hand und Fuß jeweils bei geringster Vibrationsreizung von 2/8, bei dieser Reizung waren alle gemessenen Werte

der unteren Extremität pathologisch.

Unter den Punkten 3.6. und 3.7. waren bei ausschließlich taktiler Stimulation durch Impuls für obere und untere Extremität prozentual nahezu identische Normalbefunde gefunden worden, bei Probanden ohne Sensibilitätsdefizit in Form einer Parästhesie ließ sich dies nicht reproduzieren (Hand 57 %, Fuß 100 % Normalbefunde) (siehe Tabelle 23 und Abbildung 22).

Tab. 23: Prozentualer Anteil der Normalbefunde bei Patienten ohne Parästhesien an oberer und unterer Extremität

	Normalbefunde Hand ohne Parästhesien	Normalbefunde Fuß ohne Parästhesien
Vibration 8/8	86 %	100 %
Vibration 6/8	57 %	33 %
Vibration 4/8	43 %	33 %
Vibration 2/8	29 %	0 %
Druck	71 %	100 %
Impuls	57 %	100 %
Bestreichen	43 %	100 %

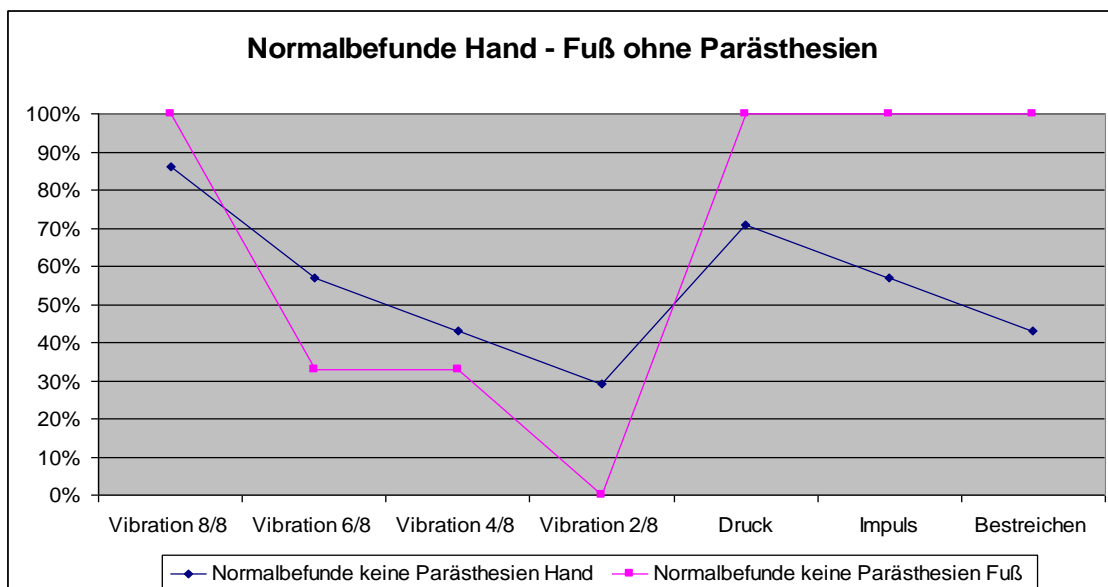


Abb. 22: Gegenüberstellung der Normalbefunde in Prozent gemäß der vier Gefühlsqualitäten von oberer und unterer Extremität bei Probanden ohne Parästhesien

4. Diskussion

4.1. Studienziel:

Ziel der Studie war die Erfassung mechanisch somatosensorisch evozierter Potentiale an einem Kollektiv von MS-Patienten durch Stimulation verschiedener Gefühlsqualitäten (Vibration, Druck, Impuls, Bestreichen) zur Identifikation eines möglichen charakteristischen Ausfallmusters.

Zudem sollte durch Gegenüberstellung der gängigen neurologischen elektrophysiologischen Routinediagnostik mit den Ergebnissen der MSEPs ein Patientenkollektiv mit spezifischer klinischer sowie elektrophysiologischer Befundkonstellation identifiziert werden, bei dem die zusätzliche Untersuchung der MSEPs diagnostischen Zugewinn erbringen kann.

4.2. Allgemeines:

Seit Entdeckung der Ableitbarkeit von kortikalen Reizantworten auf periphere Stimulation sind bereits vor knapp zwei Jahrzehnten SEPs an MS-Erkrankten untersucht worden. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass sich die Medizin, wie andere Wissenschaften im Laufe der Zeit, weiterentwickelt hat, sich durchgehend neue Erkenntnisse finden und somit auch die Kriterien für die Diagnosestellung einer MS einem häufigen Wandel und Überarbeitungen unterliegen (53) (65).

So wurden in Studien um 1980 Patienten in Kategorien einer eindeutigen, wahrscheinlichen und möglichen Erkrankung an MS gemäß der klinischen Untersuchung und ergänzenden Zusatzdiagnostik eingeteilt (definite, probable und possible MS) (105) (109) (118), während in den letzten Jahren die bildgebende Diagnostik durch die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Diagnosestellung deutlich an Bedeutung gewonnen hat (53) (65).

Somit ist es möglich, dass in den 1980er Jahren die Diagnose einer MS gestellt wurde, während nach heutigen Leitlinien die Kriterien nicht erfüllt wären und keine Diagnosestellung erfolgen könnte.

Im Vergleich zur Ableitung von MSEP's wird bei der Erfassung des Medianus- und Tibialis-SEP ein elektrischer, also unphysiologischer Reiz verwendet (74), der sämtliche sensiblen Fasern unselektiv aktiviert.

Zur Ausbildung des SEP-Primärkomplexes tragen die am schnellsten leitenden Fasern maßgeblich bei, während die Aktivität langsamer leitender Fasern den Kortex später erreicht (73). Nach elektrischer Reizung können zwar Hinweise für Störungen der langsamer leitenden sensiblen Afferenzen durch Amplitudenveränderungen gefunden werden, jedoch spielen diese im Vergleich zur Latenzverlängerung durch ihre Variabilitätsbreite eine untergeordnete Rolle in der Einordnung als pathologischer Befund (73).

Zudem erfolgt durch die Fähigkeit des Gehirns, die kortikale Reizantwort nach elektrischer Stimulation zu verstärken, der Erhalt des kortikalen Primärkomplexes trotz peripherer Nervenschädigung, sodass trotz normalem elektrischem SEP eine afferente Reizleitungsstörung vorliegen kann (73), ebenso wenig kann durch normale SEP-Befunde eine Störung nachgeschalteter, weiterverarbeitender somatosensorischer Kortexareale erfasst werden (74).

Durch die repetitive Simulation einer Gefühlsmodalität sollten ausschließlich diejenigen Mechanorezeptoren aktiviert werden, die auch für diese Gefühlsmodalität kodieren, ohne zusätzliche Erregung anderer, „störender“ Nervenfasern.

Bezüglich der Mechanorezeptoren ist jedoch selbst bei selektiver Reizung keine Mechanorezeptorgruppe ausschließlich allein aktiviert, da sich beispielsweise für die Erfassung hochfrequenter Vibration die Vater-Pacini-Körperchen, für die Erfassung niedrigfrequenter Vibration die Meißner-Körperchen, gemäß ihrer höchsten Empfindlichkeit, am besten eignen, während die Gefühlsqualität Berührung hauptsächlich durch die Meißner-Körperchen kodiert wird, hierbei jedoch auch noch Impulse der Merkel-Zellen, Ruffini-Körperchen sowie Vater-Pacini-Körperchen hinzukommen (4) (8).

Die Literatur interpretiert den kortikalen Primärkomplex nach elektrischer Reizung als Ausdruck der peripheren A β -Faser-Reizung und beschreibt die späteren kortikalen Antworten als Reaktion auf periphere A δ -, und C-Faser-Reizung (74).

Dennoch erbringt die mechanische Reizung durch die in dieser Arbeit beschriebenen Stimulatoren eine genauere, selektivere Erfassung der A β -Fasern als die gängige periphere elektrische Nervenreizung, da bei selektiver Stimulation langsamer leitenden Faserpopulationen, zum Beispiel durch Berührung, ein SEP-Komplex allein durch deren

Signal entsteht, wodurch eine Messbarkeit dieser Faserpopulation und der hierdurch übermittelten Gefühlsqualität möglich wird.

Jedoch ist eine Miterfassung anderer Fasern (A δ , C) durch die mechanische Stimulation nicht ausgeschlossen, sodass außerdem bedacht werden muss, dass die Ergebnisse nicht sämtliche, durch die stimulierte Gefühlsqualität aktivierten Nervenfasern repräsentieren.

4.3. Mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale als objektive Diagnostik:

Durch die klinisch-neurologische Untersuchung eines Patienten sind subjektiv empfundene Sensibilitätsstörungen nicht ausreichend nachvollziehbar, vor allem wenn es sich um eine fluktuierende Symptomatik oder ein anamnestisch berichtetes und aktuell nicht mehr vorliegendes sensibles Defizit handelt.

Zwar umfasst die neurologische Untersuchung unter anderem die Testung der Vibrationsempfindung (siehe 1.4.1.), jedoch werden weitere, beispielsweise spezielle Gefühlsqualitäten nicht getestet, ebenso wenig werden sie durch apparative Diagnostik überprüft.

Jeder untersuchte Patient wurde nach Ableitung eines MSEP befragt, ob die Stimulation der dementsprechenden Gefühlsqualität an oberer und/oder unterer Extremität sicher gespürt worden war.

Der prozentuale Anteil der Normalbefunde der elektrischen SEPs sowie der jeweiligen MSEPs wurde mit dem prozentualen Anteil des subjektiv vom Probanden sicher gespürten Stimulationsreizes verglichen (siehe Abbildung 11 und 12). Dabei ergab sich sowohl für die obere, als auch für die untere Extremität eine Diskrepanz zwischen sicher verspürter Reizung und elektrophysiologisch erfasstem Normalbefund. Der prozentuale Anteil der sicheren Wahrnehmung der peripheren Stimulation war an oberer und unterer Extremität sowohl bei elektrischer, als auch mechanischer Reizung jeweils höher als der elektrophysiologisch erhobene Normalbefund. Zwar beinhaltete der prozentuale Anteil der pathologischen Befunde auch verzögerte Latenzen (also verspätete kortikale Reizantworten), der Großteil der pathologischen Befunde der MSEPs besteht jedoch aus ausgefallenen Potentialen (siehe Abbildung 14 und 16).

Es wäre denkbar, dass die angewendete elektrophysiologische Untersuchung den tatsächlichen kortikalen Nachweis der Empfindung nicht erfasst, da womöglich bei der

Reizwahrnehmung und -verarbeitung auch höhergeschaltete kortikale Strukturen involviert sind. Die bewusste Wahrnehmung eines sehr diskreten/minimalen Reizes (wie bei Vibrationsintensität von 4/8 und 2/8 gegeben), setzt womöglich, vor allem im Rahmen einer Untersuchungssituation in entspannter und ruhiger Atmosphäre, die genaue Konzentration auf Empfindung jenes Reizes voraus, was die Aktivierung von beispielsweise SII oder dem Assoziationskortex bedeuten würde, was den in dieser Arbeit nicht erfassten, späten Potentialantworten wie beispielsweise P45, N60 und P/N100 zugeschrieben wird (81) (82) (83). Diese Theorie korreliert mit den Ergebnissen im untersuchten Patientenkollektiv, hierbei wurden sowohl an oberer und unterer Extremität die „grobe“ Stimulation durch elektrische Reizung sowie Vibrationsintensität 8/8, Druck (hierbei Ausnahme: 1 Proband spürte Druck an unterer Extremität nicht), Impuls, Bestreichen von allen Probanden sicher gespürt, während die feinere Vibrationsreizung von 6/8 bis 2/8 eine prozentual graduierte Abnahme des sicheren Empfindens ergab. Insgesamt zeigte sich eine bessere subjektive Reizwahrnehmung der Vibrationsintensitäten von 6/8 bis 2/8 an der oberen Extremität. Eine weitere Erklärung dafür, dass ein Proband einen applizierten peripheren Reiz wahrnimmt, sich jedoch kortikal keine Reizantwort ableiten lässt, könnte eine fehlende Verstärkung der MSEPs (im Gegensatz zu den elektrisch evozierten Potentialen) sein, oder aber die MSEPs werden weniger verstärkt, sodass ihre Reizantwort elektrophysiologisch nicht abgebildet werden kann.

Geht man jedoch davon aus, dass ausgefallene MSEPs trotz durch den Patienten deklariertes sicherer Reizwahrnehmung auch tatsächlich ausgefallen, also pathologisch sind, so könnten MSEPs, ebenso wie für andere evozierte Potentiale beschrieben (53) (73) (74), klinisch stumme Läsionen im Verlauf des afferenten sensiblen Systems detektieren.

In dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen einem durch den Probanden als wahrgenommen angegebenen Reiz und Normalbefunden für MSEPs gefunden werden. Zwar fanden sich pathologische Befunde im Patientenkollektiv, eine absolute Objektivierung sensibler Wahrnehmung gelingt hiermit jedoch nicht.

4.4. Befunde an oberer Extremität:

Die MSEPs ergeben an der oberen Extremität sowohl ausgefallene, als auch verzögerte Werte, wobei der größere Anteil ausgefallene Potentiale darstellt. Ein kompletter Ausfall eines kortikalen Potentials wird bei den elektrisch evozierten Potentialen als „sicher pathologisch“ gewertet (73). Da periphere taktile Stimulation kortikale Reizantworten generiert (99) (100) (101) (102) (103) (104) werden die ausgefallenen MSEPs dementsprechend sehr wahrscheinlich pathologisch zu werten sein.

Die Ergebnisse vorheriger Studien zur Normwerterstellung von MSEPs unterstützen diese Annahme dahingehend, dass MSEPs eines gesunden Probanden bis zum 80. Lebensjahr zuverlässig evozierbar sind (2).

Vergleicht man die MSEPs der oberen Extremität miteinander, so ergeben sich jeweils unterschiedliche Ausfallmuster (siehe Tabelle 16 und Abbildung 14).

Kortikale Potentialausfälle der MSEPs könnten neben Axondestruktion so erklärt werden, dass durch das Entmarkungsgeschehen und die darauffolgende Remyelinisierung unterschiedlich langsame, asynchrone Leitungsgeschwindigkeiten der Nervenfasern resultieren, was zur Auftrennung der Aktionspotentiale führt (sog. temporale Dispersion) (73) (167). Nach dementsprechend asynchroner Weiterleitung sowie asynchroner kortikaler Ankunft der einzelnen Aktionspotentiale ist durch Averaging keine Abgrenzung eines Potentialkomplexes mehr möglich.

Auch die gegenseitige Auslöschung von Aktionspotentialen durch die asynchrone Nervenleitgeschwindigkeit wäre denkbar.

Als weitere Möglichkeit für den Nichterhalt kortikaler Potentiale nach taktilem Stimulation wäre die (zusätzliche) fehlende oder zu geringe Verstärkungswirkung bei MSEPs zu diskutieren.

Die Verzögerungen der kortikalen Potentiale nach peripherer mechanischer Stimulation können analog zu den Befunden der elektrisch evozierten Potentiale bei MS-Patienten durch die Demyelinisierungsvorgänge und damit verlangsamter Erregungsförderung durch Verlust der Myelinscheiden erklärt werden (74).

Frühere Untersuchungen an MS-Patienten beschrieben prozentual mehr pathologische SEPs bei Erkrankten mit sensiblem Defizit (74) (131). In dieser Arbeit konnte dies (am Beispiel der Parästhesie) an der oberen Extremität für das elektrische SEP, jedoch nicht

für die MSEPs bestätigt werden. Für jedes MSEP fanden sich prozentual mehr Normalbefunde bei Patienten mit Parästhesien (siehe Tabelle 18 und Abbildung 17). Da die Rekrutierung der Patienten im Universitätsklinikum Tübingen erfolgte, also während eines Krankenhausaufenthaltes, kann argumentiert werden, dass sich die Probanden unter bestehender Therapie befanden, was sich womöglich auf die MSEPs auswirkte. Zwar konnte für die Akuttherapie durch die unspezifische immunsuppressive Wirkung von Cortison kein Verbesserungseffekt auf die SEPs gefunden werden (138) (139) (140), unter spezifischer Therapie durch Natalizumab und Fingolimod wurden jedoch Verbesserungstendenzen beobachtet (142) (143).

Ob sich jegliche spezifische medikamentöse Therapie der MS durch SEP-Erholung äußert, zu einem SEP-Normalbefund führen kann und ob diese Erkenntnisse auf MSEPs übertragen werden können, bleibt durch weitere Untersuchungen zu prüfen.

Die Ergebnisse an der oberen Extremität lassen im Umkehrschluss pathologische MSEPs für Patienten ohne Parästhesien erkennen. Dies stützt die Annahme, dass auch durch MSEPs, wie andere evozierte Potentiale auch (53) (73) (74), klinisch stumme Läsionen der sensiblen afferenten Leitungsbahn detektiert werden können.

4.5. Befunde an unterer Extremität:

Ebenso wie an oberer Extremität konnten in dieser Studie für die MSEPs der unteren Extremität sowohl verzögerte, als auch ausgefallene Potentiale erhoben werden, während letztere, wie auch an oberer Extremität, den größeren Anteil pathologischer Befunde repräsentieren (siehe Tabelle 17 und Abbildung 16).

Frühere SEP-Untersuchungen an MS-Erkrankten erfassten mehr pathologische Befunde an unterer, als an oberer Extremität (53) (74) (126) (127) (128). Dies konnte durch den Vergleich der Befunde von der Hand mit jenen des Fußes für jedes MSEP in dieser Studie bestätigt werden (siehe Tabelle 21 und Abbildung 20).

Die Wahrscheinlichkeit eine (oder mehrere) Läsionen auf einer längeren Nervenbahnstrecke anzutreffen ist höher, sodass sich diese Ergebnisse plausibel durch die verlängerte Leitungsbahn erklären lassen, was auch früher bereits als Begründung für die erhobenen elektrischen SEP-Befunde angesehen wurde (74).

In dieser Studie ergibt sich bei Gegenüberstellung der MSEPs der Hand mit jenen des Fußes für beide Extremitäten der höchste pathologische Anteil für die Vibrationsreizung von 2/8 (Hand 61 %, Fuß 98 %).

Im Vergleich zur oberen Extremität finden sich jedoch bereits bei Vibrationsintensitäten von 6/8 sowie 4/8 am Fuß deutlich mehr pathologische Befunde (6/8: Hand 26 %, Fuß 63 %; 4/8: Hand 30 %, Fuß 74 %).

An beiden Extremitäten konnten zudem bei stärkster Vibrationsreizung von 8/8 geringe prozentuale Anteile pathologischer Befunde erhoben werden (Hand 4 %, Fuß 26 %).

Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass bezüglich aller getesteten taktilen Reize sowohl an Zeigefinger, als auch an Großzehe der diskreteste Reiz (Vibration 2/8) der vulnerabelste ist, während sich stärkere Vibration bezüglich der kortikalen Reizantwort robuster darstellt.

Diese Resultate könnten sich dadurch erklären lassen, dass die Frequenzkodierung der Aktionspotentiale überwiegend diskreter Reize bei an MS-Erkrankten durch die Entmarkungsvorgänge stärker gestört wird, sodass sich das Aktionspotential im Verlauf der Leitungsbahn „verliert“ und kortikal nicht mehr erfasst werden kann. Hierfür könnte als Erklärung erneut die temporale Dispersion dienen.

Weiterhin lassen die Ergebnisse die Annahme zu, dass eine gestörte Reizfortleitung nach Demyelinisierung graduiert erfolgt. Eine Zunahme pathologischer Befunde von höchster bis niedrigster Vibrationsintensität konnte im untersuchten Patientenkollektiv sowohl für die obere, als auch für die untere Extremität gezeigt werden.

Dies wäre somit zu erklären, dass eine schwache Vibrationsreizung weniger Fasern aktiviert, sodass bei Läsion einer bestimmten Fasermenge das fortgeleitete

Aktionspotential nicht mehr ausreicht, um kortikal ein MSEP generieren zu können.

Es wäre außerdem denkbar, dass die Entmarkungs-, Entzündungs- und Gliavernarbungsprozesse den Verstärkereffekt des Gehirns beeinträchtigen, was darin resultieren könnte, dass leichte Vibrationsreizung nicht mehr oder zu wenig verstärkt wird und sich somit ein kortikaler Potentialausfall ergibt, während sich die cerebralen Veränderungen nicht auf starke periphere Vibrationsreizung auswirkt und diese somit weiterhin kortikale Reizantworten generieren kann.

Im Umkehrschluss zur diskreten Reizsetzung kann argumentiert werden, dass sich eine stärkere Stimulation durch Vibration „widerstandsfähiger“ in Bezug auf die

Reizfortleitung bei Verlust und Neubildung von Markscheiden darstellt, hierbei kommt es sicherlich auch zu einer temporalen Dispersion, jedoch sind die aufgesplitteten Aktionspotentiale dennoch überschwellig, sodass die Reizfortleitung trotzdem erfolgen und kortikal erfasst werden kann.

Auf neurophysiologischer Ebene konnte gezeigt werden, dass die Reizintensität durch Transformation in eine Aktionspotentialfrequenz kodiert wird (25), wobei durch einen stärkeren Reiz mehr Aktionspotentiale pro Zeiteinheit generiert werden, während ein schwacher Reiz durch weniger Aktionspotentiale pro Zeiteinheit kodiert wird (168) (169). Es ist nachvollziehbar, dass bei höherer Anzahl von Aktionspotentialen pro Zeiteinheit ein möglicher Ausfall oder eine Leitungsverzögerung besser zu kompensieren ist als bei geringer Anzahl.

Mit dieser Theorie könnte auch begründet werden, dass bezüglich des Ausfallmusters sowohl nach Vibrationsreizung der Fingerbeere, als auch der Großzehe bei höherer Vibrationsreizung (6/8 und/ oder 8/8) verzögerte (also kortikal noch ableitbare) und ausgefallene Potentiale erfasst wurden, während pathologische Befunde nach diskreter Reizung (4/8 und 2/8) ausschließlich als Potentialausfälle detektiert wurden.

Die Ableitung eines universellen vorrangigen Ausfallmusters mechanischer Stimulationsarten, sowohl die obere, als auch die untere Extremität repräsentierend, ist mit den Ergebnissen dieser Studie jedoch nicht möglich.

Bezüglich der pathologischen Befunde an der unteren Extremität ist neben der Vibrationsreizung 6/8–2/8 auch die Stimulation mit Druck sowie Bestreichen zu nennen, da bei diesen Gefühlsqualitäten jeweils bei jedem zweiten Probanden pathologische Befunde dokumentiert werden konnten.

Eine Sonderstellung nimmt hierbei als einzige Stimulationsart der Impuls ein, welcher zu fast gleichem Prozentsatz Normalwerte für die obere und die untere Extremität erbrachte (Hand 75 %, Fuß 74 %).

Man kann annehmen, dass Impuls im Vergleich zu anderen Gefühlsqualitäten so kodiert wird, dass trotz Verlust von Markscheiden die Reizfortleitung unbeeinträchtigt bleibt.

Übernimmt man die Einteilung der MSEP's an unterer Extremität in robust (Vibration 8/8, Impuls), mittelrobust (Druck, Bestreichen) und vulnerabel (Vibration 6/8, 4/8 und 2/8), so lässt sich dies für das klinische Symptom der Pallhypästhesie reproduzieren (siehe Tabelle 20 und Abbildung 19).

Folgende Theorie ist denkbar:

Zunächst bilden sich diskrete, eventuell noch subklinische Läsionen, die hauptsächlich durch diskrete Vibrationsreizung erfasst werden können (die vulnerablen MSEP's erbringen bereits hier hohe pathologische Werte, die robusten MSEP's noch hohe Normalwerte).

Da auf elektrophysiologischer Ebene die Missempfindungen, die ein an MS Erkrankter verspürt, durch die Unfähigkeit der frequenzgetreuen Reizfortleitung durch De- und Remyelinisierungsprozesse erklärt werden (74), kommt es durch Fortschreiten der Erkrankung irgendwann zum klinischen Symptom. Durch Zunahme der Pallhypästhesie (die sich dann wahrscheinlich auch klinisch bemerkbar macht) sind die sensitivsten/vulnerabelsten MSEP's bereits fast vollständig ausgefallen, die mittelrobusten reduziert und die sehr robusten unbeeinträchtigt, bis zu einem Punkt, an dem durch den weiteren Krankheitsprozess die unbeeinträchtigte Reizfortleitung aller MSEP's verhindert wird, was eine weitere Aggravation des klinischen Symptoms bedeutet (schwere Pallhypästhesie).

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen die Übertragung dieser Theorie auf das sensible Symptom der Parästhesie nicht komplett zu, dennoch wurden auch hier bei den zuvor als robust kategorisierten MSEP's (Vibration 8/8 und Impuls) hohe Normalwerte verzeichnet (siehe Tabelle 19 und Abbildung 18).

Falls es durch MSEP's möglich ist, subklinische Herde zu identifizieren, ist dies am Fuß bei klinischer Symptomatik in Form der Parästhesie ausschließlich durch Vibrationsstärken von 2/8, 4/8 sowie 6/8 möglich, wobei hier erneut der Vibrationsstärke von 2/8 besondere Beachtung geschenkt werden sollte, da bei dieser Stimulation sämtliche Probanden pathologische Befunde erbringen, während bei Vibrationsreizung durch 4/8 und 6/8 pathologische Befunde bei jeweils 2 von 3 Patienten erfasst werden.

4.6. Diagnostische Wertigkeit:

Durch die MSEPs wird eine neue, einfach durchzuführende und nicht-invasive objektive Methode zugänglich, welche eine im Vergleich zur etablierten Routinediagnostik selektivere Stimulation der A β -Fasern erlaubt. Die nach Averaging graphisch darstellbare kortikale Potentialantwort auf einen peripher gesetzten mechanischen Reiz ermöglicht somit eine genauere und spezifischere Erfassung der Reizfortleitung des sensiblen afferenten Systems, beginnend mit direkter Stimulation der Mechanorezeptoren in der Peripherie bis zum somatosensorischen Kortex.

Durch mehrfache Revisionen der diagnostischen Kriterien der MS gewann in den letzten Jahrzehnten die Bildgebung mittels MRT für die Diagnosestellung an Bedeutung, während die elektrophysiologischen Untersuchungen heutzutage eine untergeordnete Rolle spielen (53) (65). Dennoch können durch die evozierten Potentiale Aussagen über die Funktionalität des afferenten sensiblen Systems gemacht werden, was durch die Bildgebung nicht möglich ist.

Vor allem bei spinaler Manifestation der MS können beispielsweise VEPs Hinweise für ein abgelaufenes Entmarkungsgeschehen im visuellen System liefern, während die Bildgebung einen unauffälligen Befund zeigt (73). Die Diagnostik durch SEPs und MEPs bei spinaler MS und chronisch-progredientem Verlauf wird in der Literatur sogar als der MRT überlegen beschrieben (53). Durch die spezifischere Untersuchung der sensiblen Afferenz durch die MSEPs könnten, vor allem auf spinaler Ebene, Läsionen detektiert werden, die sich der radiologischen Diagnostik entziehen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen sowohl für die obere, als auch für die untere Extremität eine höhere Sensitivität für die jeweiligen MSEPs im Vergleich zu den klinisch etablierten elektrischen SEPs (mit Ausnahme von Vibration 8/8 an der oberen Extremität) (siehe Abbildung 14 und 16).

Auch bezüglich der Erfassung klinisch inapparenter Läsionen (am Beispiel der Parästhesie) an oberer Extremität erzielte jedes MSEP eine höhere Sensitivität als das elektrische SEP des N. medianus (siehe Tabelle 18 und Abbildung 17) (Medianus-SEP zu 100 % Normalbefund). Bezüglich der Sensitivität an unterer Extremität ergaben sich ausschließlich für die Vibrationsreizungen 2/8, 4/8 und 6/8 höhere Werte als das

elektrische SEP des N. tibialis (Tibialis-SEP zu 100 % Normalbefund) (siehe Tabelle 19 und Abbildung 18).

Bei einem Patientenkollektiv mit sensiblem Defizit in Form von Parästhesien konnten an der unteren Extremität für jedes MSEP eine höhere Sensitivität als die klinisch etablierte Diagnostik durch das Tibialis-SEP dokumentiert werden (siehe Tabelle 19 und Abbildung 18). Auffallend hierbei ist, dass die klinisch etablierte Diagnostik durch das Tibialis-SEP an der unteren Extremität in einem Patientenkollektiv sowohl mit, als auch ohne Parästhesien zu 100 % Normalbefunde liefert.

Die deutlichste Überlegenheit der MSEPs an unterer Extremität im Vergleich zum elektrischen SEP ergab sich bei klinisch schwerer Pallesthesie (einem Vibrationsempfinden von 0–2/8 entsprechend). Hierbei erbrachte das N. tibialis-SEP für jeden Patienten einen Normalbefund, während jede Gefühlsqualität für jeden Patienten ein pathologisches MSEP ergab (siehe Tabelle 20 und Abbildung 19).

4.6.1. Gemäß Patientenkollektiv:

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich, wie unter Punkt 4.6. beschrieben, eine höhere Sensitivität für die MSEPs im Vergleich zu den elektrischen SEPs am umfassten Patientenkollektiv erkennen. Somit könnte die Ergänzung von MSEP bei Personen mit Verdacht auf MS gerade bei unauffälligen elektrischen SEP-Befunden wichtige Zusatzinformationen bezüglich einer Störung der Reizfortleitung im afferenten sensiblen System liefern.

Generell wäre durch den höheren Anteil pathologischer Befunde an unterer Extremität die Ableitung der MSEPs am Fuß zu favorisieren. Sollte jedoch bei einem Patienten die Durchführung an der oberen Extremität gewünscht sein, wären die Stimulationsarten Vibration 2/8 sowie Bestreichen zu empfehlen.

Für die Ableitung der MSEPs an der unteren Extremität wäre die Reizung durch die Vibrationsintensitäten 2/8, 4/8, 6/8, Druck sowie Bestreichen anzuraten.

Besteht der Verdacht auf eine Erkrankung an MS und verneint der Patient gleichzeitig jedoch Parästhesien, so könnte an der Hand die Untersuchung der MSEPs durch Vibrationsreizung 2/8, 4/8 sowie Bestreichen, am Fuß die Untersuchung der MSEPs der Vibrationsintensität 2/8, 4/8 und 6/8 diagnostisch wertvoll und weiterführend sein.

4.6.2. Gemäß klinischer Symptomatik:

Beschreibt ein Patient mit Normwerten für das elektrische SEP des N. medianus Parästhesien an oberer Extremität, so wäre hierbei ebenfalls die periphere Stimulation durch die Vibrationsreizung durch 2/8 sowie Bestreichen empfehlenswert.

Empfindet der Patient die Parästhesien an der unteren Extremität, so wäre die Erfassung der MSEPs durch Vibrationsintensität 2/8, 4/8, 6/8, Druck und Bestreichen sinnvoll.

Ergeben sich bei der klinischen Untersuchung durch die Vibrationsgabel Hinweise für eine leichte Pallhypästhesie an der unteren Extremität (6–8/8 entsprechend), so wäre die Ableitung der Vibrations-MSEPs mit Intensitäten von 2/8, 4/8 und 6/8 ratsam.

Bei klinisch erfasster mittlerer Verminderung des Vibrationsempfindens (3–5/8 entsprechend) würde sich die MSEP-Untersuchung der Vibrationsintensitäten 2/8, 4/8 und 6/8 sowie Druck und Bestreichen eignen.

Zeigte sich in der Testung der Vibrationsempfindung eine schwere Beeinträchtigung (0–2/8 entsprechend), so kann die MSEP-Untersuchung mit jeder Stimulationsart empfohlen werden.

4.6.3. Gemäß funktionell/anatomischen Kriterien:

Durch die Stimulation an Fingerbeere oder Großzehe können durch die MSEPs auch Patienten untersucht werden, die sich der Diagnostik durch elektrische SEPs entziehen, bzw. bei welchen sich die Diagnostik durch die elektrischen SEPs erschwert darstellt. Es ist zu erwähnen, dass die Ableitung der MSEPs von keinem Versuchsteilnehmer dieser Studie als unangenehm oder gar schmerzhaft empfunden wurde. Dies stand ganz im Gegensatz zu den elektrischen SEPs, deren Durchführung sogar von einem Probanden gänzlich verweigert wurde.

Die individuelle Schmerzempfindlichkeit kann in der klinischen Anwendung zum Untersuchungsabbruch/Verweigerung der Untersuchung durch elektrische SEPs führen sowie zu einem ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnis durch Muskelanspannung, wodurch sich möglicherweise der kortikale Potentialkomplex schwer identifizieren lässt.

Eine frühere Studie von 2011 bezifferte die schmerzbedingten Untersuchungsabbrüche elektrischer SEPs mit 4 % (170), in einer Studie im darauffolgenden Jahr brachen sogar

11 % der Probanden die Diagnostik durch elektrische SEPs auf Grund von Schmerzen ab (2).

Durch die schmerzfreie Diagnostik der MSEPs wäre somit eine einfachere Untersuchungsart bei sehr schmerzempfindlichen Patienten, Kindern oder Patienten mit Erkrankungen, die sich in einer Hyperalgesie äußern, gegeben.

Die Literatur beziffert Schmerzen als klinisches (Früh-)Symptom der MS auf bis zu 50 % (1) (53), sodass durch die MSEPs ein zusätzliches diagnostisches Verfahren zur Verfügung stehen kann.

Auch Patienten, die auf Grund von Kontrakturen, Spastik, Wundheilungsstörungen/Narben (beispielsweise nach Radiusfraktur) oder (Lymph-)Ödemen nicht ohne Weiteres der elektrischen SEP-Diagnostik zugeführt werden können, wären durch die MSEPs einer alternativen Untersuchungsmethode zuführbar.

4.7. Vorteile der elektrophysiologischen Diagnostik durch mechanisch somatosensorisch evozierte Potentiale:

Neben der höheren Sensitivität sowie der nicht-invasiven sowie schmerzfreien Methode der MSEPs und damit einer Erweiterung des untersuchbaren Patientenkollektivs könnten durch die direkte, spezifische Stimulation der Mechanorezeptoren Störungen auf Rezeptorebene detektiert werden.

Zudem wird die gesamte sensible Afferenz beginnend von Mechanorezeptor bis zum somatosensiblen Kortex spezifischer und realitätsgetreuer verfolgt- und graphisch darstellbar als die bisher eingesetzte Diagnostik.

Die ergänzende Diagnostik durch die MSEPs könnte direkt im Anschluss an die Erfassung der elektrischen SEPs erfolgen. Die für die Ableitung der elektrischen SEPs auf der Kopfhaut angebrachten Napfelektroden wären ohne Veränderung einer Position für die Ableitung der MSEPs zu verwenden. Zudem wäre durch den Patienten keine aktive Mitarbeit nötig (im Gegenteil die Einnahme einer ruhigen, entspannten Haltung möglich).

Ein weiterer Vorteil der MSEPs liegt in einer besseren Untersuchbarkeit von Reizfortleitungsstörungen auf Ebene der Rückenmarksbahnen. Während die elektrischen SEPs über die Hinterstränge fortgeleitet werden, ist über die periphere Stimulation grober Druck- und Berührungsimpulse die Fortleitung über die Vorderstränge (Tractus spinothalamicus anterior) repräsentiert (siehe Abbildung 1 und Tabelle 4). Die MSEPs erbringen somit nicht nur eine höhere Sensitivität für die Hinterstrangbahn, eine selektivere Stimulation der A β -Faserpopulation, sondern ermöglichen auch die Überprüfung einer Reizleitungsstörung eines spinalen Faserverlaufs, welche durch die Diagnostik der elektrischen SEPs nicht möglich ist. Die MSEPs erbringen somit eine selektivere und sensitivere Diagnostik sowie zusätzlich eine Erweiterung der Funktionsüberprüfung der Rückenmarksbahnen im Vergleich zur etablierten Routinediagnostik.

Trotz umfangreicher und sensitiver Bildgebungsverfahren ist der elektrophysiologischen Methodik in Form von SEP und MEP auf spinaler Ebene eine Überlegenheit attestiert worden (siehe 4.6.) (53), sodass sich die spezifischere und selektivere elektrophysiologische Erfassung der Rückenmarksbahnen bezüglich einer Früherkennung von spinalen Läsionen als wertvoll erweisen kann. Da eine frühe Diagnosestellung und dementsprechend eine frühe medikamentöse Therapie bei der Erkrankung an MS bedeutend ist (65), können die MSEPs hierfür einen wichtigen Beitrag leisten.

4.8. Schlussfolgerung:

Die Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit lässt den Schluss zu, dass durch Ableitung von MSEP-Hinweise für Funktionsstörungen des sensiblen afferenten Systems zu einem früheren Zeitpunkt als durch die klinisch etablierte Diagnostik möglich gefunden werden können.

Somit wäre durch die Etablierung einer MSEP-Diagnostik die Möglichkeit einer früheren Diagnosestellung und somit auch einer früheren adäquaten medikamentösen Behandlung der MS gegeben.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfasste die Erfassung sowie Auswertung mechanisch somatosensorisch evozierter Potentiale durch Stimulation eines peripheren Nerven zur Identifikation eines charakteristischen Ausfallmusters an Patienten mit Multipler Sklerose.

Zudem sollte eine Gegenüberstellung der klinisch etablierten Routinediagnostik mit den Ergebnissen der MSEPs erfolgen.

Nach Erhalt der Zustimmung durch die Ethik-Kommission Tübingen (Projektnummer: 233/2011B02) konnten insgesamt 26 Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts mit klinisch nachvollziehbarem sensiblem neurologischem Defizit, welches sich als Hyp- und/oder Parästhesie an oberer- und/oder unterer Extremität äußerte, von den neurologischen Stationen des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert werden.

Nach klinischer Untersuchung des Patienten erfolgte die Routine-Neurographie sowie die Ableitung der elektrischen SEPs des N. medianus an oberer Extremität sowie des N. tibialis an unterer Extremität nach üblicher Methodik.

Gemäß der vom Patienten berichteten Sensibilitätsstörung erfolgte die periphere Reizung an Finger oder Großzehe mittels speziellen Stimulatoren, die durch repetitive Reizung die Gefühlsqualitäten Vibration, Druck, Impuls und Bestreichen erzeugen konnten und deren kortikale Ableitung. Hierbei wurde die Vibrationsreizung nach Kalibrierung mit der Vibrationsgabel mit den Vibrationsintensitäten 8/8, 6/8, 4/8 sowie 2/8 durchgeführt.

Nach Setzen der entsprechenden Marker wurden die Ergebnisse ausgewertet und mit den Ergebnissen der elektrischen SEPs verglichen.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse der MSEPs der oberen Extremität den Ergebnissen der unteren Extremität gegenübergestellt, zusätzlich erfolgte die Auswertung gemäß klinischer Symptomatik (Parästhesie sowie Pallhypästhesie).

An oberer Extremität konnten für alle MSEPs (ausgenommen der Vibrationsreizung 8/8) ein prozentual höherer Anteil pathologischer Befunde als für die klinisch etablierten elektrischen SEPs dokumentiert werden, an unterer Extremität wurde ein prozentual höherer pathologischer Befund für alle MSEPs erfasst.

Durch die Auswertung der MSEPs konnte schließlich durch deren höhere Sensitivität

eine Symptom- sowie Befundkonstellation erarbeitet und Empfehlungen bezüglich einer diagnostisch weiterführenden Zusatzdiagnostik durch Ableitung der MSEPs erörtert werden.

Zusätzlich zeigten sich Hinweise, dass durch MSEPs klinisch inapparente Läsionen detektiert werden können.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit ergibt sich die Möglichkeit, Patienten einer elektrophysiologischen Untersuchung zuzuführen, bei denen die klinisch etablierte Diagnostik der elektrischen SEPs nicht durchführbar ist oder sich erschwert darstellt. Somit ist durch die Untersuchung der MSEPs eine Methodik anwendbar, die neben zahlreichen anderen Vorteilen im Vergleich zur elektrophysiologischen Routinediagnostik einen zusätzlichen und ergänzenden wichtigen Beitrag zur früheren Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose leisten kann, was zu einem früheren Beginn der medikamentösen Therapie sowie zu einem günstigeren Krankheitsverlauf beitragen kann.

6. Literaturverzeichnis

- 1.) Masuhr K. F., Neumann M. (2007): Duale Reihe Neurologie, 6. Auflage, S. 302 – 305, Gründungsherausgeber Bob A., Bob K., Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
- 2.) Frischholz C., Liske B., Melms A., Süße M. (2012): Stimulation von Mechanorezeptoren (Vibration und Impuls) und Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale: Methodologie und Normwerte. *Klin Neurophysiol* 2012; 43 – P027, DOI: 10.1055/s-0032-1301577
- 3.) Klinke R., Kurtz A., Pape HC., Silbernagl S. (2009): *Physiologie*, 6. Auflage, S. 644, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 4.) Klinke R., Kurtz A., Pape HC., Silbernagl S. (2009): *Physiologie*, 6. Auflage, S. 645 - 667, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 5.) Hescheler J., Köhling R., Speckmann EJ (2013): *Physiologie*, 6. Auflage, S. 34, Elsevier Urban & Fischer, München
- 6.) Bensmaïa SJ, Hsiao SS, Johnson KO, Leung YY: Vibratory Adaptation of Cutaneous Mechanoreceptive Afferents. *J Neurophysiol.* 2005, Bd. 94(5), S. 3023–3036.
- 7.) Hamsch DY (2009): *Basics Physiologie*, 1. Auflage, S. 77, Elsevier GmbH München, Urban & Fischer Verlag
- 8.) Hescheler J., Köhling R., Speckmann EJ (2013): *Physiologie*, 6. Auflage, S. 59- 71 Elsevier Urban & Fischer, München
- 9.) Chen LM, Friedman RM, Roe AW. Modality maps within primate somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 24. 08 2004, Bd. 101 (34), S. 12724-12729.
- 10.) Cauna N., Mannan G.: The structure of human digital pacinian corpuscles (corpus cula lamellosa) and its functional significance. *J Anat.* 1958 (1):1-20. 1958, Bd. 92(1), S. 1-20.
- 11.) Johansson, RS. Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area. *J Physiol.* 1978, Bd. 281, S. 101-25.
- 12.) Johansson RS, Vallbo AB. Tactile sensibility in the human hand. *J. Physiol.* 1979, Bd. 28, S. 283-300.
- 13.) Pease DC, Quilliam TA. Electron microscopy of the pacinian corpuscle. *J Biophys Biochem Cytol.* 1957, Bd. 25;3(3), S. 331-42.
- 14.) Hescheler J., Köhling R., Speckmann EJ (2013): *Physiologie*, 6. Auflage, S. 59, Elsevier Urban & Fischer, München

- 15.) Barocas VH, Johnson MD, Quindlen JC, Stolarski HK: A multiphysics model of the Pacinian corpuscle. *Intgr Biol (Camb)*, 2016 Nov (11):1111-1125.
- 16.) Loewenstein WR, Skalak R.: Mechanical transmission in a Pacinian corpuscle. An analysis and a theory. *The Journal of Physiology*, 1966, Vol: 182, 346 - 378
- 17.) Dive AM, Khandekar SP, Munde BP, Sharma A.: Pathophysiology of merkel cell. 2013, *J Oral Maxillofac Pathol.* (3), 408 – 412
- 18.) Bauman KI, Grim M., Halata Z.: Friedrich Sigmund Merkel and his „Merkel cell“, morphology, development, and physiology: review and new results. 2003, *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Bio Biol.*, (1), 225 – 39
- 19.) Baba Y., Lumpkin EA, Maksimovic S.: Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle- touch receptor. 2013, *Ann N Y Acad Sci* 1279: 13 – 21
- 20.) Brand G., Lucarz A.: Current considerations about Merkel cells. 2007, *Eur J Cell Biol.*, (5), 243 – 51
- 21.) Fleming MS, Luo W.: The anatomy, function, and development of mammalian A β low- threshold mechanoreceptors. 2013, *Front Biol (Beijing)*, (4), 10.1007/s11515-013-1271-1.
- 22.) Johnson KO, Vega- Bermudez F., Yoshioka T.: Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand. 2000, *J Clin Neurophysiol.* (6):539-58.
- 23.) Gardner EP, Palmer CL: Simulation of motion on the skin. III. Mechanisms used by rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors in the primate hand for spatiotemporal resolution and two-point discrimination. 1990, *J Neurophysiol.* (4):841-59.
- 24.) Aránquez G., Cremers CW, De Leenheer EM, Heidenreich M., Jentsch TJ, Lechner SG, Lewin GR, Moreno- Pelayo MÀ, Vardanyan V., Wetzell C.: KCNQ4 K(+) channels tune mechanoreceptors for normal touch sensation in mouse and man. 2011, *Nat Neurosci*, (1):1 38-45.
- 25.) Hescheler J., Köhling R., Speckmann EJ (2013): *Physiologie*, 6. Auflage, S. 57 - 61 , Elsevier Urban & Fischer, München
- 26.) Ingber DE: Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. 2006, *FASEB J.*,(7):811-27.
- 27.) Alenghat FJ, Ingber DE: Mechanotransduction: all signals point to cytoskeleton, matrix, and integrins. 2002, *SCI STKE*, (119): pe6.
- 28.) Grandl J., Lewis AH, Wu J.: Touch, Tension, and Transduction - The Function and Regulation of Piezo Ion Channels. 2017, *Trends Biochem Sci* (1):57-71.

- 29.) Xu XZ: Demystifying Mechanosensitive Piezo Ion Channels. 2016, *Neurosci Bull* (3):307-9.
- 30.) Chen M., Ge J., Gao N., Li N., Li R., Li W., Xiao B., Yang M., Zhao Q., Zhi P.: Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel. 2015, *Nature*, 527(7576):64-9.
- 31.) HSIAO SS, Johnson KO, Yoshioka T.: Neural Coding and the Basic Law of Psychophysics. 2002, *Neuroscientist*, (2): 111–121.
- 32.) Garzorz N.: *Basics Neuroanatomie*, 2009, 1. Auflage, S.98 – 101, Elsevier Urban & Fischer Verlag, München, Jena
- 33.) Krzovska M.: *Basics Neurologie*, 2009, 2. Auflage, S. 8, Elsevier Urban & Fischer Verlag, München
- 34.) Bassetti C., Daetwyler C., Mumenthaler M.: *Neurologische Differentialdiagnostik*, 2005, S. 205, Thieme Verlag Stuttgart
- 35.) Brodmann K., 1909: Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde dargestellt in ihren Prinzipien auf Grund des Zellbaues.
- 36.) Huffman KJ, Krubitzer L.: Area 3a: topographic organization and cortical connections in marmoset monkeys. 2001, *Cereb Cortex*, (9):849-67.
- 37.) Disbrow E., Huffman KJ, Krubitzer L, Recanzone G.: Organization of area 3a in macaque monkeys: contributions to the cortical phenotype. 2004, *J Comp Neurol.*, 471(1):97-111.
- 38.) Freund HJ, Ploner M., Schmitz F., Schnitzler A.: Differential organisation of Touch and Pain in Human Primary Somatosensory Cortex. 2000, *J Neurophysiol. Bd. 83* (3), S. 1770-1776.
- 39.) Hsiao SS, Denchev P., Johnson KO, Sripathi AP, Yoshioka T.: Spatiotemporal receptive fields of peripheral afferents and cortical area 3b and 1 neurons in the primate somatosensory system. 2006, *J Neurosci.*, 26(7):2101-14.
- 40.) Hsiao S.: Central mechanisms of tactile shape perception. 2008, *Curr Opin Neurobiol.* 18(4):418-24.
- 41.) Bensmaia SJ, Craig JC, Hsiao SS, Pei YC: Shape invariant coding of motion direction in somatosensory cortex. 2010, *PLoS Biol.*, 8(2):e1000305.
- 42.) Iwamura Y., Tanaka M.: Representation of reaching and grasping in the monkey postcentral gyrus. 1996, *Neurosci Lett.*, 214(2-3):147-50.

- 43.) Murray GM, Rowe MJ, Turman AB, Zhang HQ: Parallel organization of somatosensory cortical areas I and II for tactile processing. 1996, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 23(10-11):931-8.
- 44.) Braun C., Farnè A., Holmes NP, Pavani V., Tamè L.: Bilateral representations of touch in the primary somatosensory cortex. 2016, *Cogn Neuropsychol.* 33(1-2):48-66.
- 45.) Forss N., Lin YY: Functional characterization of human second somatosensory cortex by magnetoencephalography. 2002, *Behav Brain Res.*, 135(1-2):141-5.
- 46.) Blatow M., Durst A., Nenning E., Sartor K., Stippich C.: fMRI reflects functional connectivity of human somatosensory cortex. 2007, *Neuroimage.* 37(3):927-36.
- 47.) Hari R., Hlushchuk Y.: Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. 2006, *J Neurosci.*, 26(21):5819-24.
- 48.) Ann Stringer E., Friedman RM, Gore JC, Holroyd L., Min Chen L., Newton AT, Qiao PG: Distinct fine-scale fMRI activation patterns of contra- and ipsilateral somatosensory areas 3b and 1 in humans. 2014, *Hum Brain Mapp.* 35(9):4841-57.
- 49.) Kaas JH: The functional organization of somatosensory cortex in primates. 1993, *Ann Anat.*, 175(6):509-18.
- 50.) Keysers C., Wicker B., Gazzola V., Anton JL, Fogassi L., Gallese V.: A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. 2004, *Neuron.*, 42(2):335-46.
- 51.) Masuhr K. F., Neumann M. (2007): *Duale Reihe Neurologie*, 6. Auflage, S. 300 – 309, Gründungsherausgeber Bob A., Bob K., Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
- 52.) Mumenthaler M., Mattle H., (2002): *Grundkurs Neurologie*, S. 78, S. 156 – 160, Georg Thieme Verlag
- 53.) Berlitz Peter (Hrsg.) (2006): *Klinische Neurologie*, 2. Auflage, S. 1105 - 1137 , Springer Medizin Verlag Heidelberg
- 54.) Owens B.: (2016): Multiple sclerosis. *Nature*, 540(7631):S1.
- 55.) Küçükali Cİ, Kürtüncü M., Çoban A., Çebi M., Tüzün E.: (2015): Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review., *Neuromolecular Med.*, 17(2):83-96.
- 56.) Yadav SK, Mindur JE, Ito K., Dhib-Jalbut S.: (2015): Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.*, 28(3):206-19.
- 57.) Løken-Amsrud KI, Lossius A., Torkildsen Ø., Holmøy T.: (2015): Impact of the environment on multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.*, 135(9):856-60.

- 58.) Cree BA.: (2014): Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol.*, 122:193-209.
- 59.) Lahiru H., Sreeram VR, George CE (2010): Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology.*, 74(23): 1905–1910.
- 60.) Lopez-Ramirez MA, Wu D., Pryce G., Simpson JE, Reijerkerk A., King-Robson J., Kay O., de Vries HE, Hirst MC, Sharrack B., Baker D., Male DK, Michael GJ, Romero IA (2014): MicroRNA-155 negatively affects blood-brain barrier function during neuroinflammation. *FASEB J.*, 28(6):2551-65.
- 61.) Kamphuis WW, Derada Troletti C., Reijerkerk A., Romero IA, de Vries HE. (2015): The blood-brain barrier in multiple sclerosis: microRNAs as key regulators. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*, 14(2):157-67.
- 62.) Ma X., Zhou J., Zhong Y., Jiang L., Mu P., Li Y., Singh N., Nagarkatti M., Nagarkatti P.: (2014): Expression, regulation and function of microRNAs in multiple sclerosis. *Int J Med Sci.*, 11(8):810-8.
- 63.) Gandhi R., Healy B., Gholipour T., Egorova S., Musallam A., Hussain MS, Nejad P., Patel B., Hei H., Khoury S., Quintana F., Kivisakk P., Chitnis T., Weiner HL (2013): Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis., *Ann Neurol.*, 73(6):729-40.
- 64.) Goodin DS: (2014): Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.*, 122:455-64.
- 65.) Prof. Dr. Ralf Gold (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Leitlinien der DGN, <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose#therapie> [Zugriff 31.08.17]
- 66.) Csépany T. (2011): Current treatment of multiple sclerosis. *Lege Artis Med.*, 21(2):97-104.
- 67.) Ochi H. (2014): Use of interferon- β in the treatment of multiple sclerosis. *Nihon Rinsho.*, 72(11):2003-9.
- 68.) Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH (2014): Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.*, 72(3-4):132-41.
- 69.) Fenu G., Loreface L., Frau F., Coghe GC, Marrosu MG, Cocco E. (2015): Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.*, 14(1):26-34.
- 70.) Fox EJ (2006): Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther.*, 28(4):461-74.

- 71.) Massacesi L., Tramacere I., Amoroso S., Battaglia MA., Benedetti MD, Filippini G., La Mantia L., Repice A., Solari A., Tedeschi G., Milanese C. (2014): Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial., *PLoS One.*, 9(11):e113371.
- 72.) Delank HW, Gehlen W. (2006): *Neurologie*, 11. Auflage, S. 6 – 78, Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 73.) Berlit Peter (Hrsg.) (2006): *Klinische Neurologie*, 2. Auflage, S. 80 - 108 , Springer Medizin Verlag Heidelberg
- 74.) Lowitzsch K., Hopf HC, Buchner H., Claus D., Jörg J., Rappelsberger P., Tackmann W. (2000): *Das EP- Buch*, S. 127 – 157, Thieme Verlag
- 75.) Liquori R., Taher G., Trojaborg W. (1991): Somatosensory evoked potentials from cervical and lumbosacral dermatomes., *Acta Neurol Scand.*, 84(2):161-6.
- 76.) Dvovch V., Scarff T., Bunch WH, Smith D., Boscardin J., Lebarge H., Ibrahim K. (1984): Dermatomal somatosensory evoked potentials: their use in lumbar radiculopathy., *Spine (Phila Pa 1976).*, 9(3):291-3.
- 77.) Talavera-Carbajal MR, Estañol-Vidal B., López-Lomelí MM, García-Ramos G., Corona V., Plascencia N., Domínguez JC, Facha-García MT, Valdivieso-Cárdenas GE, Carrillo P., Olivás E., Velázquez M. (2003): Monitoring dermatomal somatosensory evoked potentials at the ERB point, the cervical spinal cord and the cerebral cortex in the diagnosis of cervical radiculopathy., *Rev Neurol.*, 36(10):917-24.
- 78.) Cruccu G., Aminoff MJ, Curio G., Guerit JM, Kakigi R., Mauguier F., Rossini PM, Treede RD, Garcia-Larrea L. (2008): Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials., *Clin Neurophysiol.*, 119(8):1705-19.
- 79.) Yamada T. (2000): Neuroanatomic substrates of lower extremity somatosensory evoked potentials., *J Clin Neurophysiol.*, 17(3):269-79.
- 80.) Desmedt JE, Cheron G. (1981): Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 52(6):553-70.
- 81.) Colon EJ, de Weerd AW.(1986): Long-latency somatosensory evoked potentials., *J Clin Neurophysiol.*, 3(4):279-96.
- 82.) Hämäläinen H., Kekoni J., Sams M., Reinikainen K., Näätänen R. (1990): Human somatosensory evoked potentials to mechanical pulses and vibration: contributions of SI and SII somatosensory cortices to P50 and P100 components., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 75(2):13-21.

- 83.) Barba C., Frot M., Valeriani M., Tonali P., Mauguière F. (2002): Distinct fronto-central N60 and supra-sylvian N70 middle-latency components of the median nerve SEPs as assessed by scalp topographic analysis, dipolar source modelling and depth recordings., *Clin Neurophysiol.*, 113(7):981-92.
- 84.) Nakata H., Inui K., Wasaka T., Nishihira Y., Kakigi R. (2003): Mechanisms of differences in gating effects on short-and long-latency somatosensory evoked potentials relating to movement., *Brain Topogr.*, 15(4):211-22.
- 85.) Kida T., Nishihira Y., Wasaka T., Sakajiri Y., Tazoe T. (2004): Differential modulation of the short- and long-latency somatosensory evoked potentials in a forewarned reaction time task., *Clin Neurophysiol.*, 115(10):2223-30.
- 86.) Kida T., Wasaka T., Nakata H., Kakigi R. (2006): Centrifugal regulation of task-relevant somatosensory signals to trigger a voluntary movement., *Exp Brain Res.*, 169(3):289-301. Epub 2005 Nov 24.
- 87.) Nakata H., Sakamoto K., Yumoto M., Kakigi R. (2011): The relationship in gating effects between short-latency and long-latency somatosensory-evoked potentials., *Neuroreport.*, 22(18):1000-4.
- 88.) Allison T., Wood CC, Goff WR. (1983): Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short-latency somatosensory evoked potentials: latencies in relation to age, sex, and brain and body size., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 55(6):619-36.
- 89.) Chu NS. (1986): Somatosensory evoked potentials: correlations with height., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 65(3):169-76.
- 90.) Desmedt JE, Cheron G. (1981): Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 52(6):553-70.
- 91.) Desmedt JE, Manil J. (1970): Somatosensory evoked potentials of the normal human neonate in REM sleep, in slow wave sleep and in waking., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 29(2):113-26.
- 92.) Stowell H. (1984): Nociceptive evoked potentials revisited in the frequency domain., *Int J Neurosci.*, 23(4):287-99.
- 93.) Hashimoto I. (1987): Somatosensory evoked potentials elicited by air-puff stimuli generated by a new high-speed aircontrol system., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 67(3):231-7.
- 94.) Hashimoto I., Yoshikawa K., Sasaki M.(1990): Latencies of peripheral nerve and cerebral evoked responses to air-puff and electrical stimuli., *Muscle Nerve.*, 13(12):1099-104.

- 95.) Kunesch E., Knecht S., Classen J., Roick H., Tyszer C., Benecke R. (1993): Somatosensory evoked potentials (SEPs) elicited by magnetic nerve stimulation, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, Volume 88, Issue 6, S. 459–467
- 96.) Mima T., Terada K., Maekawa M., Nagamine T., Ikeda A., Shibasaki H. (1996): Somatosensory evoked potentials following proprioceptive stimulation of finger in man., *Exp Brain Res.*, 111(2):233-45.
- 97.) Harkins SW, Price DD, Roy A., Itskovitch VV, Fei DY (2000): Somatosensory evoked potentials associated with thermal activation of type II Adelta mechanoheat nociceptive afferents., *Int J Neurosci.*, 104(1-4):93-111.
- 98.) Shibasaki H., Barrett G., Halliday E., Halliday AM. Cortical potentials following voluntary and passive finger movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980, Bde. 50 (3-4), S. 201-13.
- 99.) Cohen L, Starr A. About the origin of cerebral somatosensory potentials evoked by Achilles tendon taps in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985, Bd. 62 (2), S. 108-16.
- 100.) Ishiko N., Hanamori T., Murayama N. (1980): Spatial distribution of somatosensory responses evoked by tapping the tongue and finger in man., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 50(1-2):1-10.
- 101.) Caruso G., Nolano M., Lullo F., Crisci C., Nilsson J., Massini R. (1994): Median nerve sensory responses evoked by tactile stimulation of the finger proximal and distal phalanx in normal subjects., *Muscle Nerve.*, 17(3):269-75.
- 102.) Buchthal F. (1982): Human nerve potentials evoked by tactile stimuli. 1. Maximum conduction and properties of compound potentials., *Acta Physiol Scand Suppl.*, 502:5-18.
- 103.) Meier W, Ellrich J, Hopf HC. Cerebral potentials elicited by mechanical stimuli to the human leg: influence of artifacts. *Acta Neurol Scand.* Feb 1992, Bd. 85(2), S. 136-40.
- 104.) Pratt H., Amlie RN, Starr A. (1979): Short latency mechanically evoked somatosensory potentials in humans., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 47(5):524-31.
- 105.) Bodis-Wollner I, Hendley CD, Mylin LH, Thornton J. (1979): Visual evoked potentials and the visuogram in multiple sclerosis., *Ann Neurol.*, 5(1):40-7.
- 106.) Asselman P., Chadwick DW, Marsden DC (1975): Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis., *Brain.*, 98(2):261-82.

- 107.) Purves SJ, Low MD, Galloway J., Reeves B. (1981): A comparison of visual, brainstem auditory, and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis., *Can J Neurol Sci.*, 8(1):15-9.
- 108.) Matthews WB, Small DG, Small M., Pountney E. (1977): Pattern reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 40(10):1009-14.
- 109.) Trojaborg W, Petersen E. (1979): Visual and somatosensory evoked cortical potentials in multiple sclerosis., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 42(4):323-30.
- 110.) Alshuaib WB (2000): Progression of visual evoked potential abnormalities in multiple sclerosis and optic neuritis., *Electromyogr Clin Neurophysiol.*, 40(4):243-52.
- 111.) Britton TC, Meyer BU, Benecke R. (1991): Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 81(3):186-94.
- 112.) Sahota P., Prabhakar S., Lal V., Khurana D., Das CP, Singh P. (2005): Transcranial magnetic stimulation: role in the evaluation of disability in multiple sclerosis., *Neurol India.*, 53(2):197-201; discussion 201.
- 113.) Udupa K., Chen R. (2013): Central motor conduction time. *Handb Clin Neurol.*, 116:375-86.
- 114.) Gagliardo A., Galli F., Grippo A., Amantini A., Martinelli C., Amato MP, Borsini W. (2007): Motor evoked potentials in multiple sclerosis patients without walking limitation: amplitude vs. conduction time abnormalities., *J Neurol.*, 254(2):220-7.
- 115.) Raminsky M., Sears TA (1972): Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres, *J Physiol.*, 227(2): 323–350.1.
- 116.) Bostock H., Sears TA (1978): The internodal axon membrane: electrical excitability and continuous conduction in segmental demyelination., *J Physiol.*, 280:273-301.
- 117.) Ganes T. (1980): Somatosensory evoked responses and central afferent conduction times in patients with multiple sclerosis., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 43(10):948-53.
- 118.) Green JB, Price R, Woodbury SG (1980): Short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. Comparison with auditory and visual evoked potentials., *Arch Neurol.*, 37(10):630-3.
- 119.) Tataroglu C., Genc A., Idiman E., Cakmur R., Idiman F. (2004): Cortical relay time for long latency reflexes in patients with definite multiple sclerosis., *Can J Neurol Sci.*, 31(2):229-34.

- 120.) Spudis EV, Fullerton W., Fernandez H., Green P., Tatum T., Howard G. (1980): Somatosensory central latencies and disc discrimination in multiple sclerosis., *Clin Electroencephalogr.*, 11(2):48-56.
- 121.) Riffel B., Stöhr M., Körner S. (1984): Spinal and cortical evoked potentials following stimulation of the posterior tibial nerve in the diagnosis and localization of spinal cord diseases., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 58(5):400-7.
- 122.) Garcia Larrea L., Mauguière F. (1988): Latency and amplitude abnormalities of the scalp far-field P14 to median nerve stimulation in multiple sclerosis. A SEP study of 122 patients recorded with a non-cephalic reference montage., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 71(3):180-6.
- 123.) Davis SL, Aminoff MJ, Panitch HS. (1985): Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis., *Neurology.*, 35(3):359-65.
- 124.) Loncarević N., Tirić-Campara M., Mulabegović N. (2008): Somatosensory evoked cerebral potentials (SSEP) in multiple sclerosis., *Med Arh.*, 62(2):80-1.
- 125.) Czopf JL, Kellényi L., Czopf J. (1990): Somatosensory evoked potentials elicited by stimulation of the posterior tibial nerve in patients with multiple sclerosis., *Acta Med Hung.*, 47(3-4):115-27.
- 126.) Bednarík J., Kadanka Z. (1990): [Somatosensory evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis]., *Cesk Neurol Neurochir.*, 53(6):376-85.
- 127.) Shibasaki H., Kakigi R., Tsuji S., Kimura S., Kuroiwa Y. (1982): Spinal and cortical somatosensory evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis., *J Neurol Sci.*, 57(2-3):441-53.
- 128.) Slimp JC, Janczakowski J., Seed LJ, Kraft GH. (1990): Comparison of median and posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials in ambulatory patients with definite multiple sclerosis., *Am J Phys Med Rehabil.*, 69(6):293-6.
- 129.) Gobbelé R., Buchner H. (2005): Bedeutung der Evozierten Potenziale (EP) in der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS), *Klin Neurophysiol* 2005; 36(3): 130-138, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
- 130.) Buchner H., Noth J. (2005): Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie Methodik und klinische Anwendungen, S. 97, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
- 131.) Chiappa K H, Hill F A. Short-Latency Somatosensory Evoked Potentials: Interpretation. In: *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. New York; Raven Press 1997a: 341-423

- 132.) Leocani L., Martinelli V., Natali-Sora MG., Rovaris M., Comi G. (2003): Somatosensory evoked potentials and sensory involvement in multiple sclerosis: comparison with clinical findings and quantitative sensory tests., *Mult Scler.*, 9(3):275-9.
- 133.) Ferrer S., Jiménez P., Mellado L., Thieck E. (1993): [Clinical correlations and evoked potentials in 29 cases of definitive multiple sclerosis]., *Rev Med Chil.*, 121(10):1154-60.
- 134.) Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS (1984): Serial evoked potential studies in patients with definite multiple sclerosis. Clinical relevance., *Arch Neurol.*, 41(11):1197-202.
- 135.) Altenmüller E, Dichgans J. Wertigkeit der somatosensorisch, visuell und akustisch evozierten Potenziale in der Diagnose der Multiplen Sklerose. In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW, Altenmüller E (Hrsg) *Evozierte Potentiale*. Berlin; Springer 1996: 487-498
- 136.) Stöhr M. Somatosensible Reizantworten von Rückenmark und Gehirn. In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW, Altenmüller E (Hrsg) *Evozierte Potentiale*. 3. Auflage. Berlin; Springer 1996: 23-288
- 137.) Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, Ellison GW. (1987): Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study., *Neurology.*, 37(11):1754-61.
- 138.) Zakrzewska-Pniewska BZ (1993): [High dose methylprednisolone therapy in patients with multiple sclerosis]., *Neurol Neurochir Pol.*, 27(3):313-9.
- 139.) Heun R., Emser W., Schimrigk K. (1989): [Evoked potentials with intrathecal and systemic corticosteroid therapy in multiple sclerosis]., *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.*, 20(2):88-91.
- 140.) Smith T., Zeeberg I., Sjö O.: (1986): Evoked potentials in multiple sclerosis before and after high-dose methylprednisolone infusion., *Eur Neurol.*, 25(1):67-73.
- 141.) Merrill JE, Hanak S., Pu SF, Liang J., Dang C., Iglesias-Bregna D., Harvey B., Zhu B., McMonagle-Strucko K.: (2009): Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis., *J Neurol.*, 256(1):89-103.
- 142.) Meuth SG, Bittner S., Seiler C., Göbel K., Wiendl H. (2011): Natalizumab restores evoked potential abnormalities in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis., *Mult Scler.*, 17(2):198-203.

- 143.) Iodice R., Carotenuto A., Dubbioso R., Cerillo I., Santoro L., Manganelli F. (2016): Multimodal evoked potentials follow up in multiple sclerosis patients under fingolimod therapy., *J Neurol Sci.*, 365:143-6.
- 144.) Sau GF, Aiello I., Siracusano S., Belgrano M., Pastorino M., Balsamo P., Magnano I., Rosati G. (1997): Pudendal nerve somatosensory evoked potentials in probable multiple sclerosis., *Ital J Neurol Sci.*, 18(5):289-91.
- 145.) Sau G., Siracusano S., Aiello I., d'Aloia G., Liguori G., Stener S., Lissiani A., Belgrano E. (1999): The usefulness of the somatosensory evoked potentials of the pudendal nerve in diagnosis of probable multiple sclerosis., *Spinal Cord.*, 37(4):258-63.
- 146.) Polak T., Zeller D., Fallgatter AJ, Metzger FG. (2013): Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement., *Neuroreport.*, 24(5):251-3.
- 147.) Habek M. (2013): Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis., *Expert Rev Neurother.*, 13(3):299-311.
- 148.) Cazzullo CL, Ghezzi A., Zibetti A. (1981): [Neurophysiological tests in the diagnosis of multiple sclerosis. Visual and somatosensory evoked potential studies]., *Minerva Med.*, 72(26):1689-96.
- 149.) Reisecker F., Hubatschek W., Steinhäusl H. (1986): [Value of multimodal evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis]., *Wien Klin Wochenschr.*, 98(12):379-85.
- 150.) Khoshbin S., Hallett M. (1981): Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis., *Neurology.*, 31(2):138-44.
- 151.) Kjaer M. (1983): Evoked potentials. With special reference to the diagnostic value in multiple sclerosis., *Acta Neurol Scand.*, 67(2):67-89.
- 152.) Witt TN, Garner CG, Oechsner M. (1988): [Central motor conduction time in multiple sclerosis: an comparison of visual and somatosensory evoked potentials in relation to the type of disease course]., *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.*, 19(4):247-54.
- 153.) Cui L. (1992): [Magnetic stimulation motor evoked potential in multiple sclerosis. Comparison with visual evoked potentials, brain stem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials]., *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi.*, 25(3):130-2, 189.
- 154.) Andersson T., Sidén A., Persson A. (1995): A comparison of motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions., *Electromyogr Clin Neurophysiol.*, 35(1):17-24.

- 155.) Kurokawa T., Kira J., Tobimatsu S. (2003): [Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis]., *Nihon Rinsho.*, 61(8):1347-54.
- 156.) Zakrzewska-Pniewska B. (2010): [Evoked potentials in multiple sclerosis: progress or stagnation?]., *Przegl Lek.*, 67(9):729-31.
- 157.) Inamizu S., Tobimatsu S. (2014): [Electrophysiological diagnosis of multiple sclerosis]., *Nihon Rinsho.*, 72(11):1983-8.
- 158.) Kiylioglu N., Parlaz AU, Akyildiz UO, Tataroglu C. (2015): Evoked potentials and disability in multiple sclerosis: A different perspective to a neglected method, *Clin Neurol Neurosurg.*, Volume 133: S. 11-17
- 159.) Schlaeger R., Hardmeier M., D'Souza M., Grize L., Schindler C., Kappos L., Fuhr P. (2016): Monitoring multiple sclerosis by multimodal evoked potentials: Numerically versus ordinally scaled scoring systems., *Clin Neurophysiol.*, 127(3):1864-71.
- 160.) Ramanathan S., Lenton K., Burke T., Gomes L., Storchenegger K., Yiannikas C., Vucic S. (2013): The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication., *J Clin Neurosci.*, 20(11):1576-81.
- 161.) Giffroy X., Maes N., Albert A., Maquet P., Crielaard JM, Dive D. (2017): Do evoked potentials contribute to the functional follow-up and clinical prognosis of multiple sclerosis?, *Acta Neurol Belg.*, 117(1):53-59.
- 162.) London F., El Sankari S., van Pesch V. (2017): Early disturbances in multimodal evoked potentials as a prognostic factor for long-term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients., *Clin Neurophysiol.*, 128(4):561-569.
- 163.) Invernizzi P., Bertolasi L., Bianchi MR, Turatti M., Gajofatto A., Benedetti MD (2011): Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score., *J Neurol.*, 258(11):1933-9.
- 164.) Canham LJ, Kane N., Oware A., Walsh P., Blake K., Inglis K., Homewood J., Witherick J., Faulkner H., White P., Lewis A., Furse-Roberts C., Cottrell DA (2015): Multimodal neurophysiological evaluation of primary progressive multiple sclerosis - An increasingly valid biomarker, with limits., *Mult Scler Relat Disord.*, 4(6):607-13.
- 165.) Vorrichtung zur Stimulation von Mechanorezeptoren für neurologische Untersuchungen
Deutsches Patent Nr. DE 102014111520 A1, veröffentlicht 18.2.2016, Patentanmelder Dr. Christian Frischholz
- 166.) Frischholz C., Basali P., Melms A., Liske B.: (2012): Stimulation von Mechanorezeptoren (Bestreichen, Druck) und Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP): Methodik und Normwerte. *Klin Neurophysiol* 2012; 43 – P028, DOI: 10.1055/s-0032-1301578

167.) Stöhr M., Pfister R. (2014): Klinische Elektromyographie und Neurographie – Lehrbuch und Atlas, 6. Auflage, Kapitel 2.2.3.1: Nachweis von Leitungsblock und temporaler Dispersion, Kohlhammer Verlag

168.) Hick C., Hick A. (2013): Mediscript Kurzlehrbuch Physiologie, 7. Auflage, S. 310, Urban & Fischer Verlag, Elsevier München

169.) Huppelsberg J., Walter K. (2013): Kurzlehrbuch Physiologie, 4. Auflage, Kapitel 12.5.3: Die Reiztransduktion, Thieme Verlag

170.) Frischholz C., Liske B., Harder B., Melms A.: Elektrophysiologische Diagnostik distaler Neuropathien mittels somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) der Nn. plantaris medialis et lateralis und peroneus profundus: Methodologie und Normwerterstellung . DGKN. 2011.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Ulf Ziemann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Christian Frischholz und Dr. Benjamin Liske (Universitätsklinik für Psychiatrie Tübingen), welche zudem als weitere Ansprechpartner der Arbeit zur Verfügung standen.

Die ersten elektrophysiologischen Messungen („Routine-Messungen“ und Messungen mit den Prototypen) wurden als Einarbeitung in Zusammenarbeit mit Dr. Christian Frischholz durchgeführt (circa 4–5 Messungen).

Lagen die Ergebnisse der in dieser Arbeit benötigten neurologischen „Routine-Untersuchungen“ und der klinisch-neurologische Untersuchungsbefund bereits vor, so erfolgte die Entnahme dieser Daten/Befunde aus den dementsprechenden Arztbriefen. Nach kurzer Einarbeitungsphase erfolgten die Rekrutierung, „Routine-Messungen“, Messungen mit den Prototypen sowie die klinisch-neurologische Untersuchung der Patienten selbst-, und eigenständig durch mich (siehe 2.5. Versuchsablauf).

Die dementsprechenden Prototypen zur Stimulation der Mechanorezeptoren und Daten der vorherigen Studien der Prototypen (z. B. Normwerttabellen) wurden mir von Herrn Dr. Christian Frischholz zur Verfügung gestellt, ebenso wie ergänzende Daten zur Recherche. Der Großteil der Datenrecherche erfolgte jedoch selbst- und eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Dr. Christian Frischholz, sämtliche Tabellen (außer Tabelle 5 und 6) wurden von mir erstellt.

Die Abbildungen 4, 5, 6 und 7 wurden mir von Dr. Christian Frischholz zur Verfügung gestellt, die Anfertigung der Abbildungen 11 und 12 erfolgten gemeinsam mit Dr. Christian Frischholz.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Dr. Christian Frischholz und Dr. Benjamin Liske haben jeweils das Manuskript korrigiert.

Tübingen, den