

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative  
Erkrankungen

**Elektrophysiologische Diagnostik von subklinischen sensiblen Defiziten  
durch distale elektrische und multimodale mechanische  
somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) bei Patienten mit Morbus  
Parkinson**

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

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

**vorgelegt von  
Max-Lorenz Hollweck  
2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler  
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

Tag der Disputation: 19.01.2021

Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Themenvorstellung.....	1
1.2	Das idiopathische Parkinsonsyndrom.....	2
1.2.1	Epidemiologie .....	2
1.2.2	Pathophysiologie.....	3
1.2.3	Klassifikation und Stadieneinteilung .....	6
1.2.4	Symptome.....	8
1.2.5	Diagnostik .....	11
1.3	Sensible Neurographie.....	14
1.4	Somatosensorisch evozierte Potentiale.....	15
1.5	Mechanisch evozierte Potentiale .....	17
1.6	Ziele der Arbeit .....	18
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>19</b>
2.1	Probandenkollektiv.....	19
2.1.1	Probandenkollektiv für die Normwertstudie zur propriozeptiven Stimulation .....	19
2.1.2	Probandenkollektiv der Parkinsonpatienten .....	19
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
2.2.1	Propriozeptive Stimulation .....	20
2.2.2	Parkinsonprobandenkollektiv .....	22
2.3	Technisches Material .....	24
2.3.1	Hard und Software.....	24
2.3.2	Elektrodenmaterial .....	25
2.3.3	Mechanostimulatoren .....	26
2.4	Laborspezifische Normwerte .....	30
2.5	Untersuchungsablauf.....	34
2.5.1	Allgemeine Voruntersuchungen .....	34
2.5.2	Spezifische Untersuchungen.....	38
2.5.3	Etablierung der propriozeptiven Stimulation .....	38
2.5.4	Untersuchung des Parkinsonkollektives .....	39
2.6	Datenerfassung und statistische Auswertung.....	41
2.6.1	Datenerfassung.....	41
2.6.2	Statistische Auswertung.....	42
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1	Normwerterfassung für die propriozeptive Stimulation .....	43
3.1.1	Kurvenverlauf.....	43
3.1.2	Latenzen und Amplituden.....	44
3.1.3	Erstellung der Normwerttabelle .....	47

<b>3.2</b>	<b>Elektrische SEP des Parkinsonkollektives .....</b>	<b>48</b>
3.2.1	Medianus- und Tibialis-SEP .....	48
3.2.2	Distale elektrische SEP .....	51
<b>3.3</b>	<b>Mechanische SEP von Daumen und Großzehe.....</b>	<b>54</b>
<b>3.4</b>	<b>Sensitivität der Messmodalitäten .....</b>	<b>59</b>
<b>3.5</b>	<b>Unterschiede nach klinischen Gesichtspunkten.....</b>	<b>61</b>
3.5.1	Gruppenbildung.....	61
3.5.2	Parkinsontyp .....	61
3.5.3	Hoehn und Yahr Stadium .....	63
3.5.4	Vibrationsminderung .....	66
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i>.....</b>	<b>68</b>
4.1	Probanden und Methode .....	68
4.2	Normwerterfassung für die propriozeptive Stimulation .....	70
4.3	Elektrische SEP des Parkinsonkollektives .....	72
4.4	Mechanische SEP von Daumen und Großzehe.....	74
4.5	Distal-elektrische SEP und MSEP im klinischen Alltag.....	76
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i>.....</b>	<b>79</b>
	<b><i>Literaturverzeichnis</i>.....</b>	<b>81</b>
	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i>.....</b>	<b>90</b>
	<b><i>Tabellenverzeichnis</i> .....</b>	<b>92</b>
	<b><i>Erklärung zum Eigenanteil</i>.....</b>	<b>93</b>
	<b><i>Danksagung</i> .....</b>	<b>94</b>
	<b><i>Anhänge</i> .....</b>	<b>95</b>

## I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ARAS</b>	Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
<b>CBD</b>	Kortikobasale Degeneration
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DIP</b>	Distales Interphalangealgelenk
<b>DLB</b>	Lewy-Körper-Demenz ( <i>Dementia with Lewy bodies</i> )
<b>DML</b>	Distal motorische Latenz
<b>g</b>	Gramm
<b>µg</b>	Mikrogramm
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IPS</b>	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
<b>kHz</b>	Kilohertz
<b>LRRK2</b>	Leucine-Rich Repeat Kinase 2
<b>m</b>	Meter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>MP</b>	Morbus Parkinson
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MSA</b>	Multisystematrophie
<b>MSAP</b>	Muskelsummenaktionspotential
<b>MSEP</b>	Mechanisch somatosensorisch evoziertes Potential
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>N</b>	Newton
<b>NLG</b>	Nervenleitgeschwindigkeit
<b>PIP</b>	Proximales Interphalangealgelenk
<b>PNS</b>	Peripheres Nervensystem
<b>PSP</b>	Progressive supranukleäre Blickparese
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>SD</b>	Standartabweichung

<b>SEP</b>	Somatosensibel evoziertes Potential
<b>SNAP</b>	Sensibles Nervenaktionspotential
<b>STN</b>	Nucleus subthalamicus
<b>UKT</b>	Universitätsklinik Tübingen
<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## **1 Einleitung**

### **1.1 Themenvorstellung**

Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) steht *klinisch* die motorische Symptomatik aus Rigor, Tremor und Akinese im Vordergrund (Gelb, Oliver et al. 1999, Litvan, Bhatia et al. 2003). Immer mehr klinische Studien – wie auch die vorliegende Arbeit – kommen zu dem Schluss, dass daneben auch das sensible System beeinträchtigt ist (Conte, Khan et al. 2013). Die sensiblen Störungen fallen unter die Gruppe der nicht motorischen Symptome. Die somatosensorischen Defizite umfassen u.a. die Thermozeption, die Nozizeption (Djaldetti, Shifrin et al. 2004), die Kinästhesie (Li, Pickett et al. 2010), sowie Teile der Exterozeption mit Störungen der Pallästhesie, sowie der Berührungs- und Druckempfindung. Die gestörte räumliche und zeitliche Wahrnehmung der sensiblen Signale kann dabei die Planung und Ausführung von willkürlichen Bewegungen negativ beeinflussen (Conte, Khan et al. 2013). Das exakte Zusammenspiel von gestörter Willkürmotorik und herabgesetzter Reizverarbeitung ist aktuell noch Gegenstand der Forschung, eine enge gegenseitige Beeinflussung wird jedoch zunehmend postuliert.

Neben den sensomotorischen Beeinträchtigungen können weitere nicht-motorische Symptome u.a. Hyposmie, Obstipation, Gewichtsverlust, Depression, Demenz und Psychosen zu Tage treten (Munhoz, Moro et al. 2015).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde an 35 Patienten mit IPS das sensible System sowohl mit multimodalen mechanisch evozierten Potentialen (MSEP), als auch mit distal elektrisch evozierten somatosensorischen Potentialen (distal-elektrische SEP) getestet. Dabei wurden die Reizqualitäten mechanischer Impuls, Vibration, Bestreichen und Lagesinnänderung mit laborspezifischen Stimulatoren appliziert. Dafür standen für die drei erstgenannten Reizmodalitäten bereits laboreigene Normwerte zu Verfügung. Die Etablierung der Normwerte für die propriozeptive Stimulation war ebenfalls Teil dieser Arbeit. Die Normwertstudie umfasste 37 gesunde Probanden.

Im Vergleich zu den etablierten elektrischen SEP von N. medianus für die obere Extremität und N. tibialis für die untere Extremität bieten die MSEP den Vorteil, dass der Nervenfaserverlauf bis in Peripherie, samt dazugehörigen Mechanorezeptor beurteilt werden kann. Dies ist insbesondere dann interessant, wenn die etablierte SEP Ableitung unauffällig ist. Nolano et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass Pat. mit IPS in Hautstanzen eine signifikante Reduktion von freien Nervenfasern und Meissner-Tastkörperchen aufwiesen (Nolano, Provitera et al. 2008). Dieser distale Nervenfaserverlauf - welcher sich bei Pat. mit IPS pathologisch verändert zeigt - wird in der etablierten Routinediagnostik nicht abgebildet. Somit können MSEP bei unauffälligen elektrophysiologischen Routinelabor (Neurographie, elektrische SEP) eine Erweiterungsmöglichkeit in der Diagnostik sensibler Störungen beim IPS darstellen und insbesondere in der Frühphase der Erkrankung bei der Diagnosesicherung hilfreich sein.

## **1.2 Das idiopathische Parkinsonsyndrom**

### 1.2.1 Epidemiologie

In Europa waren im Jahr 2011 1.249.312 Menschen an Morbus Parkinson (MP) erkrankt (Gustavsson, Svensson et al. 2011). In den westlichen Industrienationen sind Männer mit einem Faktor von 1,46 häufiger betroffen als Frauen. Die Prävalenz beträgt zwischen 108 bis 257/100.000 Einwohnern, die Inzidenz 11 bis 19/100.000 Einwohner und Jahr (Reese, Winter et al. 2011).

Einige Studien mit kleineren Populationen, wie z.B. die des Rochester Epidemiology Project (Savica, Grossardt et al. 2016), beschreiben eine Steigerung der Inzidenz von Morbus Parkinson in den letzten 30 Jahren bei Männern. Dies zeigt sich besonders deutlich in der Gruppe der über 70 Jährigen. Die Erkrankung tritt in dieser Altersgruppe mehr als doppelt so häufig auf wie in den 70er-Jahren. Bei Frauen ist dieser Trend nicht zu beobachten.

Ein in mehreren Studien untersuchter Zusammenhang zum vermehrten Einsatz von Pestiziden als determinierender Umwelteinfluss für die Entstehung von MP und anderen neurodegenerativen Erkrankungen konnte nicht bewiesen werden, Hinweise auf einen Kausalzusammenhang bleiben bestehen (Baltazar, Dinis-

Oliveira et al. 2014). Als weitere Ursache für die Inzidenzerhöhung von IPS bei Männern wird ein reduzierter Tabakkonsum in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts diskutiert, da Raucher seltener an MP erkranken (Li, Li et al. 2015).

### 1.2.2 Pathophysiologie

Das sporadische Parkinsonsyndrom hat sowohl genetische, als auch umweltassoziierte Einfluss- und Entstehungsfaktoren. Berg et al. konnten 2005 zeigen, dass Veränderungen in den Genen, die für die Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) kodieren, die häufigsten Mutationen sind (Berg, Schweitzer et al. 2005). Als determinierende Umwelteinflüsse sind allen voran die Pestizide Rotenon und Paraquat (Tanner, Kamel et al. 2011), als auch MTPT (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin), welches bei unsachgemäßer Herstellung von MPPP (1-Methyl-4-phenyl-4-propion-oxy-piperidin) entsteht, zu nennen (Langston, Ballard et al. 1983). Zwillingsforschungen und die Tatsache, dass Kaukasier und Hispanics häufiger an IPS erkranken als Afro-Amerikaner und Asiaten, sind ebenfalls ein Hinweis darauf, dass genetische Einflüsse eine Rolle spielen (Wright Willis, Evanoff et al. 2010). Die exakten Ursachen des sporadischen Parkinson-Syndromes sind jedoch noch unbekannt. Als Auslöser sind neben den eben beschriebenen genetischen und umweltbedingten Faktoren eine gesteigerte Neuroinflammation, sowie die Ablagerung von  $\alpha$ -Synuklein in Lewy-Körperchen zu nennen.

$\alpha$ -Synuklein ist ein kleines intrazelluläres, wasserlösliches 140 Aminosäuren langes Protein, dessen genaue physiologische und pathophysiologische Funktion Gegenstand aktueller Forschungen ist (Villar-Pique, Lopes da Fonseca et al. 2016). Vermutet wird eine Beteiligung bei der präsynaptischen Vesikelexozytose im Zusammenspiel mit SNARE-Proteinen (Burre, Sharma et al. 2010), eine Einflussnahme auf die Zellpermeabilität (Volles and Lansbury 2002), Induzierung von Stress innerhalb des endoplasmatischen Retikulums (Scheper and Hoozemans 2015), Beeinträchtigung der Autophagozytose (Xilouri, Brekk et al. 2013), sowie Veränderungen der mitochondrialen Aktivität (Gitler, Bevis et al. 2008, Bengoa-Vergniory, Roberts et al. 2017).

Das Protein spielt nicht nur eine zentrale Rolle bei der Entstehung von MP, sondern auch von anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die man unter dem Begriff Synukleinopathien zusammenfasst. Dazu gehören neben dem MP auch die Lewy-Body-Demenz (DLB), sowie die Multisystematrophie (MSA). Im Vergleich zum MP kommt es bei der DLB durch alternierende neuronale Vulnerabilität zu Ablagerungen von  $\alpha$ -Synuklein an anderen Lokalisationen, vorzugsweise im Cortex, mit eher Alzheimer typischen demenziellen Symptomen (Donaghy and McKeith 2014).

Der überarbeiteten Theorie von Braak aus dem Jahre 2003 folgend kommt es beim sporadischen MP zu einer Aufnahme eines bislang unklaren Agens (postuliert wird eine Virus- oder Bakteriumaufnahme) über olfaktorische und enterale Neuronen. Dies triggert ein pro-inflammatorisches Milieu mit vermehrtem oxidativem Stress, was wiederum für die Fehlfaltung und Ablagerung von  $\alpha$ -Synuklein verantwortlich ist (Braak, Rub et al. 2003). Veränderungen im intestinalen Mikrobium von Parkinsonpatienten wurden beschrieben (Scheperjans, Aho et al. 2015), sowie außerdem eine erhöhte Darmpermeabilität. Letztere hat zur Folge, dass die Penetration von pathogenen Keimen über die Mukosa erleichtert ist.

Nachdem es zur Akkumulation von  $\alpha$ -Synuklein im enteralen Nervensystem gekommen ist, breitet sich die Erkrankung – nach der Hypothese von Braak - über den N. vagus in caudo-rostraler Richtung zum Nucleus dorsalis nervi vagi, weiter über die Medulla oblongata zur Substantia nigra und schließlich in den Kortex aus. Man vermutet, dass dies ähnlich wie bei Prionen Erkrankungen geschieht, indem ein fehlgefaltetes Molekül als fehlerhafte Vorlage für ein vorher gesundes Protein dient (Visanji, Brooks et al. 2013). Die interneuronale Weitergabe von  $\alpha$ -Synuklein im ZNS geschieht über Exo- und Endozytose, sowie über ante- und retrograden axonalen Transport (Danzer, Kranich et al. 2012). Das typische Befallsmuster im ZNS bei MP kann durch bestimmte Charakteristika (Stoffwechselaktivität, Anteil endogenen  $\alpha$ -Synukleins, Myelinisierung, axonale Verzweigungen, Anfälligkeit für oxidativen Stress) der betroffenen Neuronen erklärt werden (Surmeier and Sulzer 2013). Intraneuronale Aggregate von  $\alpha$ -Synuklein, sog. Lewy-Körperchen sind mit einem Verlust synaptischer Proteine,

einer Reduktion von interneuronalen Verknüpfungen und gesteigertem Zelltod assoziiert.

Braaks Hypothese wird aktuell kontrovers diskutiert und eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der aktuellen Studienlage (noch) nicht möglich.

Einige Studien belegen die enterale Manifestation, v.a. in der Frühphase der Erkrankung, wie z.B. die Arbeit von Gjlerøff. Mithilfe von 5-[11C]-methoxydonezepil PET Bildgebung konnte eine reduzierte Acetylcholinesterase-Aktivität in Pankreas und Dünndarm als Zeichen einer parasymphatischen Beteiligung bei Pat. mit MP gezeigt werden (Gjerloff, Fedorova et al. 2015). Histologisch lässt sich eine Beteiligung des enteralen Nervensystems durch vermehrte Ablagerungen von  $\alpha$ -Synuklein im Plexus myentericus darstellen (Shannon, Keshavarzian et al. 2012).

Auf der anderen Seite zeigen ca. 7-11% der Pat. keine Beteiligung des Nucleus dorsalis nervi vagi bei gleichzeitiger Beteiligung höherliegender Hirnstrukturen (Kalaitzakis, Graeber et al. 2008). Braaks Hypothese liefert in diesem Fall auch die Möglichkeit einer Aufnahme des pathologischen Agens über die olfaktorischen Neurone.

Allerdings erklärt die Hypothese nicht den Verlust sympathischer kardialer Fasern in der Frühphase beim IPS. Einige Studien stellen auch den Kausalzusammenhang zwischen Lewy Körperchen und Parkinsonsymptomen in Frage. Parkkinen et al. konnten zeigen, dass nur bei 45% der Probanden mit Lewy-Körperchen im ZNS demenzielle oder Parkinsonsyndrom-artige motorische Symptome vorlagen (Parkkinen, Pirttila et al. 2008). Somit scheinen weitere Faktoren, neben den Lewy-Körperchen an der Pathogenese des MP beteiligt zu sein.

Als belegt gilt mittlerweile die Auffassung, dass es zu einem Verlust dopaminergener Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra im Mesencephalon kommt. Dadurch kommt es zu einer Enthemmung des inhibitorischen striato-pallidalen Verschaltungsweges innerhalb der Basalganglien mit verminderter Aktivität des Globus pallidus pars externa. Dies wiederum resultiert in einer fehlenden Inhibierung des Nucleus subthalamicus (STN) und somit zu dessen gesteigertem, motorik-hemmenden Einfluss auf das

mediale Pallidumsegment (Wichmann and Dostrovsky 2011). Die in der Summe motorik-unterdrückenden Efferenzen des Globus pallidus pars interna inhibierten wiederum thalamokortikale Bahnen, wodurch die motorischen Symptome zu Tage treten.

Kritik an diesem Modell wurde u.a. laut, nachdem man beobachtet hatte, dass Läsionen des Globus pallidus internus bei Affen wider aller Erwartungen Bradykinesien auslösten, während Läsionen des Globus pallidus externus keine Veränderungen bewirkten (Soares, Kliem et al. 2004).

Der Wachzustand spielt über das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) ebenfalls eine Rolle bei der Verarbeitung motorischer Impulse im Striatum.

Aktuelle Studien postulieren außerdem einen Einfluss der sensorischen Reizverarbeitung auf die Bewegungsplanung in den Basalganglien (Conte, Khan et al. 2013). Das Putamen, der Nucleus caudatus und die Substantia nigra haben rezeptive Felder für Berührungs-, Lagesinn- und Schmerzverarbeitung (Nagy, Eordeghe et al. 2006). Bei Untergang dopaminerger Efferenzen ins Striatum vergrößern sich diese Felder, was in Anlehnung an Conte „Lärm“ bei der Reizverarbeitung verursacht und die Verarbeitungskapazitäten reduziert. Ob sich diese Veränderungen auf die Motorik auswirken und falls ja in welcher Form ist aktuell noch unklar.

### 1.2.3 Klassifikation und Stadieneinteilung

Man kann die Parkinson-Syndrome anhand der Ätiologie grob in vier Gruppen aufteilen:

- IPS
- Genetische Formen des Parkinson-Syndroms
- Atypische Parkinson-Syndrome
  - Multisystematrophie (MSA)
  - Lewy-Body-Demenz (DLB)
  - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
  - Kortikobasale Degeneration (CBD)
- Sekundäre Parkinson-Syndrome
  - antidopaminerge Medikamentennebenwirkungen

- Metabolische Ursachen (z.B. M. Wilson)
- Entzündliche Ursachen (z.B. HIV-Enzephalitis)
- Tumor und Trauma assoziierte Ursachen

Diese klassische Trennung v.a. vom IPS zur DLB wird zunehmend in Frage gestellt und man geht dazu über, diese Krankheitsbilder als Varianten innerhalb eines Krankheitsspektrums zu sehen, v.a. da beide ähnliche pathophysiologische Ursachen und klinische Symptome zeigen (Berg, Postuma et al. 2014).

Dies spiegelt sich u.a. in den neuen Diagnosekriterien der international Parkinson Movement Disorder Society wieder, in denen das Auftreten von Demenz innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der motorischen Symptome keine Ausschlusskriterium für die Diagnose IPS mehr darstellt (Marsili, Rizzo et al. 2018).

Innerhalb des IPS kann man anhand der Klinik – wie in dieser Arbeit erfolgt – die weitere Unterteilung in folgende drei Subtypen vornehmen:

- Tremordominanztyp
- Akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenztyp

Neuere Arbeiten versuchen andere Subgruppen zu definieren, anhand derer man Aussagen zum Krankheitsverlauf und zur Prognose machen kann. Lewis et al., sowie weitere Autoren, beschreiben folgende vier Subgruppen, welche anhand von Musteranalysen bezüglich Alter, motorischen Symptomen, Progression, sowie Auftreten von Demenz erstellt wurden (Lewis, Foltynie et al. 2005):

- Younger Disease Onset
- Tremor dominant
- Non-Tremor dominant
- Rapid Disease Progression

Innerhalb der tremordominanten Gruppe kommt es seltener zu nicht-motorischen Symptomen. Das Auftreten von Demenz, REM (Rapid Eye Movement)-Schlafstörungen, Halluzinationen und Tagesmüdigkeit war in der nicht-tremordominanten Gruppe am höchsten (Szeto, O'Callaghan et al. 2015). Bislang existiert aber keine einheitliche Subgruppeneinteilung. Außerdem werden

laufend neue Einteilungsmuster beschrieben, z.B. anhand von Biomarkern oder pathogenetischen Faktoren (Berg, Postuma et al. 2014).

Unabhängig von den Subtypen kann man den Krankheitsverlauf nach Hoehn und Yahr in verschiedene Stadien einteilen (Goetz, Poewe et al. 2004).

<b>Stadium</b>	<b>Klinik</b>	<b>Mittlere Dauer</b>
<i>Hoehn &amp; Yahr 0</i>	Keine Anzeichen der Erkrankung	Keine Angaben
<i>Hoehn &amp; Yahr 1</i>	Einseitige Erkrankung	Keine Angaben
<i>Hoehn &amp; Yahr 1,5</i>	Einseitige Erkrankung & axiale Beteiligung	Keine Angaben
<i>Hoehn &amp; Yahr 2</i>	Bds. Erkrankung ohne Gleichgewichtsstö.	20 Monate
<i>Hoehn &amp; Yahr 2,5</i>	Leichte bds. Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest	62 Monate
<i>Hoehn &amp; Yahr 3</i>	Leichte bis mäßige bds. Erkrankung; leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig	25 Monate
<i>Hoehn &amp; Yahr 4</i>	Starke Behinderung, kann noch ohne Hilfe laufen und stehen	24 Monate
<i>Hoehn &amp; Yahr 5</i>	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig	26 Monate

**Tabelle 1:** Hoehn und Yahr Stadien des MP und die mittlere Verweildauer vor Progress in nächst höheres Stadium

#### 1.2.4 Symptome

Die klinische Präsentation des IPS umfasst sowohl motorische, als auch nicht-motorische Symptome, wobei teilweise subjektiv die nicht-motorischen Symptome beim Patienten und deren Angehörigen sogar im Vordergrund stehen können (Gallagher, Lees et al. 2010).

Die motorischen Kardinalsymptome können mit dem Akronym „TRAP“ zusammengefasst werden (Mhyre, Boyd et al. 2012):

- **T**remor
- **R**igor
- **A**kinese
- **P**osturale Instabilität

Beim IPS manifestieren sich die motorischen Symptome typischerweise primär unilateral, wenn ca. 60-70% der dopaminergen Neurone der kontralateralen Substantia nigra pars compacta untergegangen sind.

Der prognostisch eher günstige *Tremor* hat eine Frequenz von 3-5/4-6 Hz und tritt in Ruhe auf. Er findet sich zu Beginn der Erkrankung eher distal an Unterarm, Hand, Fingern oder Zehen. Bei Bewegung der betroffenen Hand wird er unterdrückt, bei Aktivierung der kontralateralen Seite oder bei mentalen Aufgaben/Stress kann er verstärkt werden. Im Verlauf kann sich der Ruhetremor auf die primär nicht betroffene Körperseite ausbreiten und/oder den Kiefer, die Zunge, den Kopf, sowie den Rumpf miteinbeziehen. Ein lediglich auf den Kopf beschränkter Tremor ist untypisch für den MP.

Ein gesteigerter Muskeltonus wird als *Rigor* bezeichnet. Hiervon sind sowohl die Extensoren, als auch die Flexoren betroffen, wobei der Tonus der Flexoren überwiegt, sodass der Arm im Ellenbogen, im Handgelenk, sowie in den Fingern gebeugt sein kann. Bei der klinischen Untersuchung kann eine Bewegung der kontralateralen Extremität den Rigor verstärken, bzw. in der Untersuchung erst sichtbar machen. Das Zahnradphänomen tritt bei passiven Bewegungen auf und beschreibt ein ruckartiges Nachgeben der untersuchten Extremität. Ursächlich ist ein zugrundeliegender Tremor.

Unter dem Begriff *Akinese* wird sowohl Hypokinese (reduzierte Amplitude und Frequenz von Bewegungen), als auch Bradykinese (Langsamkeit einer Bewegung) subsumiert (Mhyre, Boyd et al. 2012). Typische Erscheinungen hypokinetischer Natur sind reduzierte Blinkfrequenz, Hypomimie, Hypophonie und reduzierter Armschwung beim Gehen. Symptome, die unter Bradykinese fallen, sind langsame Initiierung und Durchführung von Bewegungen, Bradydiadochokinese, sowie gestörte Feinmotorik (z.B. Mikrographie).

Der Begriff *posturale Instabilität* beschreibt sowohl Veränderungen der Körperhaltung, als auch Auffälligkeiten im Gangbild. Die Veränderungen sind in der Frühphase eher subtil und in starker Ausprägung nicht typisch für das IPS. Deutliche Auffälligkeiten in der Frühphase sollten an ein atypisches Parkinsonsyndrom denken lassen. Der Rumpf und Kopf sind nach vorne gebeugt, die Arme stark an den Körper adduziert und das Gangbild ist kleinschrittig, mit reduziertem Armschwung. Die Anzahl der Wendeschritte ist erhöht. V.a. beim Bergabgehen kommt es zur unwillkürlichen Beschleunigung (Festination). Das Stoppen ist aufgrund der vornübergebeugten Haltung

ebenfalls erschwert (Propulsionstendenz). Der Untersucher kann die posturale Instabilität bei der neurologischen Untersuchung testen, indem er dem Pat. mit beiden Händen an den Schultern einen kurzen, kräftigen Ruck nach hinten versetzt. Mehr als zwei Ausfallschritte gelten als pathologisch.

In einer italienischen Studie mit 1072 Patienten mit MP zeigte sich, dass 98,6% der Patienten neben den motorischen auch *nicht-motorische Symptome* aufwiesen. Im Durchschnitt hatte jeder Patient acht nicht-motorische Zeichen (Barone, Antonini et al. 2009). Die Symptome können in jedem Stadium der Erkrankung auftreten, jedoch sind einige typischer für die Frühphase (REM-Schlafstörungen, Hyposmie, Obstipation), wogegen andere meist erst im späteren Erkrankungsverlauf hinzutreten (Psychose, Demenz). Depressionen und Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Dysregulation, Hypersalivation, sexuelle Funktionsstörungen, Blasenentleerungsstörungen) treten ohne klaren zeitlichen Bezug in jedem Stadium der Erkrankung auf (Chaudhuri, Odin et al. 2011). Klinisch zumeist inapparent aber pathophysiologisch relevant kommt es beim IPS ebenfalls zu sensorischen Ausfällen (Conte, Khan et al. 2013), die in dieser Arbeit im Fokus stehen. Hierbei zu nennen sind v.a. Störungen der Propriozeption, der räumlichen und zeitlichen Einordnung von Berührungen (gestörte Zweipunktdiskrimination, gestörtes Spitz-Stumpf-Empfinden), sowie Dysästhesien im Sinne einer reduzierten Reizschwelle für thermische und elektrische Stimulation. Interessanterweise kommt es bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation nach ca. neun Jahren bei weiterhin gut kontrollierten motorischen Symptomen zu einem deutlichen Anstieg von nicht-motorischen Symptomen. Dies wird subjektiv als deutlich empfundene Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens innerhalb dieser Patientengruppe berichtet (Zibetti, Merola et al. 2011).

Gallagher et al. untersuchten zwei Kohorten von MP Gruppen, von denen die eine im weit fortgeschrittenen Stadium war und bei der anderen Gruppe die Diagnosestellung nicht länger als fünf Jahre zurücklag. In beiden Gruppen übertrafen die nicht-motorischen Symptome die reinen Bewegungseinschränkungen im Bezug auf Einschränkung der Lebensqualität (Gallagher, Lees et al. 2010). In beiden Gruppen wurden Störungen des

vegetativen Systems als am meisten beeinträchtigend beschrieben. Im klinischen Alltag wird aktuell der Fokus noch zu wenig auf diese nicht-motorischen Symptome gelenkt, sodass viele dieser Symptome – obwohl sie teilweise gut zu therapieren wären – in der Routineuntersuchung nicht festgestellt werden (Chaudhuri, Prieto-Jurcynska et al. 2010). Eine frühzeitige elektrophysiologische Untersuchung unter Hinzunahme der mechanischen Reizmodalitäten kann hier den klinischen Blick schärfen und liefert objektivierbare Messergebnisse.

### 1.2.5 Diagnostik

Das IPS ist eine klinische Diagnose, wobei sich die Diagnosesicherung in der Praxis schwierig gestaltet. Dies zeigt sich u.a. auch daran, dass ca. 25% der Patienten mit Diagnose MP zu Lebzeiten eine abweichende Diagnose post mortem aufweisen (Hughes, Daniel et al. 1992).

Vor allem „Nicht-Bewegungs-Spezialisten“ sollten bei der Diagnosestellung auf standardisierte Diagnosekriterien zurückgreifen. Seit 1988 steht mit den United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank (UKPDSBB) Kriterien ein dreistufiger Algorithmus zur Diagnosesicherung zur Verfügung (Gibb and Lees 1988).

Im ersten Schritt ist neben dem obligaten Symptom der Bradykinese eines der weiteren motorischen Symptome wie Rigor, Ruhetremor 4-6 Hz oder posturale Instabilität zur Diagnosestellung zwingend erforderlich. Anschließend müssen in einem zweiten Schritt alle sekundären Ursachen für ein Parkinsonsyndrom ausgeschlossen werden, u.a. multiple Schlaganfälle, Z.n. Enzephalitis, schwere Demenz im frühen Krankheitsverlauf, negatives Ansprechen auf L-Dopa, Behandlung mit Neuroleptika zum Diagnosezeitpunkt, rezidivierende Schädel-Hirn-Traumata, zerebelläre Symptome, sowie Remissionen über längere Episoden. Um diese Ausschlusskriterien bewerten zu können empfiehlt sich bei Erstvorstellung eines Patienten mit Verdacht auf IPS eine Bildgebung mit kranialer Computertomographie (cCT) oder Magnetresonanztomographie (cMRT). Die Bildgebung ist insbesondere hilfreich zur Abgrenzung des IPS zu anderen atypischen Parkinsonsyndromen (DLB, MSA, CBD, PSP), da diese teilweise typische CT- und MRT-morphologische Auffälligkeiten zeigen. Diese

sind allerdings in der Frühphase oft nicht oder nur sehr gering ausgeprägt, sodass hier eine große Expertise des befundenden Neuroradiologen gegeben sein sollte.

Im dritten und letzten Schritt werden sogenannte „Diagnose unterstützende Kriterien“ eruiert. Dazu zählen einseitiger Beginn, anhaltende Seitenbetonung, klassischer Ruhetremor, anhaltende L-Dopa Ansprechbarkeit > 5 Jahre, Auftreten von L-Dopa induzierten Dyskinesien, langsame klinische Progression mit Krankheitsverlauf über 10 Jahre und eindeutig positives Ansprechen auf L-Dopa. Hierbei erfolgte die Evaluation des Ansprechens über ein klinisches Assessment mit Hilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Die UKPDSBB Kriterien wurden im Verlauf u.a. von Calne et al. (Calne, Snow et al. 1992), Larsen et al (Larsen, Dupont et al. 1994) und Gelb et al. (Gelb, Oliver et al. 1999) überarbeitet, wobei letztere die größte Verbreitung fanden. Gelb stellt die Bradykinese nicht als zentrales obligates Merkmal dar, sondern fordert das Vorhandensein von zwei der vier motorischen Kardinalsymptomen. Diese Betrachtungsweise gilt heute als veraltet. Außerdem führt er zwei Kategorien der Diagnosewahrscheinlichkeit „klinisch möglich“ und „klinisch wahrscheinlich“ ein. Der diagnostisch positive prädikative Wert beider Diagnosekriterien von Gibb und Gelb war gleich (Hughes, Daniel et al. 2001). Im Laufe der Jahre sind einige Kritikpunkte der zunehmend veralteten Diagnosekriterien aufgekommen.

Zum einen fokussieren sie primär auf die rein motorischen Symptome, ohne auf die nicht-motorischen Beeinträchtigungen, wie z.B. Schlafstörungen, Stimmungsveränderungen, autonome Dysregulation, Störungen des Gedächtnisses, sowie sensible Ausfälle einzugehen. Zum anderen nennen sie frühzeitige Anzeichen von Demenz und pos. Familienanamnese (Erkrankung bei mehr als einem Verwandten) als Ausschlusskriterien für die Diagnose IPS, was nach aktuellem Kenntnisstand nicht mehr zutreffend ist (Lippa, Duda et al. 2007, McKeith, Boeve et al. 2017).

Daher entwickelte die International Parkinson and Movement Disorder Society (Postuma, Berg et al. 2015) einen überarbeiteten Diagnosekriterienkatalog (MDS-PD). Dieser war primär für rein wissenschaftliche Fragestellungen konzipiert, sollte aber nach der Auffassung von Experten zunehmend Einzug in

die klinische Routine finden (Marsili, Rizzo et al. 2018). Der MDS-PD gliedert sich ebenfalls in drei Diagnoseabschnitte in Anlehnung an seine Vorgänger. Die absoluten Ausschlusskriterien und supportiven Kriterien wurden angepasst. Eine unauffällige Bildgebung des dopaminergen Systems stellte z.B. ein neues Ausschlusskriterium dar. Der Nachweis von sympathischer kardialer Denervation in der MIBG Szintigraphie kam als weiteres supportives Kriterium hinzu.

Die MDS-PD-Kriterien definieren eine neue Kategorie, die Prodromalphase des IPS, in der frühe Symptome von MP vorliegen, die klinische Diagnose aber noch nicht gestellt werden kann. Wichtige diagnostische Tools in der Prodromalphase sind eine Geruchstestung, um eine Beteiligung des olfaktorischen Systems zu erkennen. Außerdem kann eine Polysomnographie zur Beurteilung einer REM-Schlaf-Störung durchgeführt werden.

Interessant ist eine als Meilenstein beurteilte Arbeit von Forschern aus Marburg und Würzburg, in der  $\alpha$ -Synuclein in peripheren Nerven der Haut als quantitativ messbarer Biomarker bei ca. der Hälfte der Pat. in der Prodromalphase gefunden wurde (Doppler, Jentschke et al. 2017).

Abschließend sollten vor Diagnosestellung „IPS“ auf das Vorhandensein von Warnsignalen, die auf ein atypisches Parkinsonsyndrom hinweisen, geachtet werden. Diese sind u.a. ein Nichtansprechen auf hohe Dosen von L-Dopa nach Ausschluss einer Malabsorption, frühe schwere Beteiligung des autonomen Systems, zerebelläre Symptome, pos. Babinski-Zeichen, ausgeprägter Antecollis, supranukleäre Blickparese, frühe posturale Instabilität, Apraxis, innerhalb des ersten Jahres auftretende visuelle Halluzinationen und/oder Demenz. Hier ist zu erwähnen, dass das Auftreten einer Demenz innerhalb des ersten Jahres bislang ein Ausschlusskriterium für die Diagnose IPS darstellt. Diese Sichtweise wird aktuell von immer mehr wissenschaftlichen Gruppen in Frage gestellt. Laut MDS-Kriterien ist das Auftreten einer Demenz innerhalb des ersten Jahres KEIN Ausschlusskriterium mehr. In einer Validierungsstudie konnte die Überlegenheit hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der MDS-Kriterien gegenüber der UKPDSBB Kriterien bestätigt werden (Postuma, Poewe et al. 2018).

Um die Treffsicherheit der Diagnose zu erhöhen sollten Pat. nach Erstuntersuchung regelmäßige halbjährliche oder jährliche Nachfolgeuntersuchungen durchlaufen.

### **1.3 Sensible Neurographie**

Dawson beschrieb in der Mitte des letzten Jahrhunderts das Prinzip der sensiblen Neurographie nach dem ein sensibles Nervenaktionspotential (SNAP) durch exogene elektrische Reizung über dem Verlauf eines peripheren Nervens erzeugt und abgeleitet werden kann (Dawson 1947). Die Stimulation und Ableitung erfolgt jeweils mit Oberflächen- oder Nadelelektroden, an den Fingern und Zehen kommen Ringelektroden zum Einsatz. Die Ableitung ist sowohl in orthodromer Richtung mit distaler Stimultion und proximaler Ableitung, als auch in antidromer Richtung bei proximaler Reizung und distaler Registrierung möglich. Für die Ableitrichtungen ergeben sich Vor- und Nachteile, so ist zum Beispiel die orthodrome Ableitung mit weniger Muskelartefakten behaftet, liefert jedoch geringere Potentialamplituden. Die elektrische Reizung erfolgt bis zum Erreichen der Schwellenintensität, welche der kleinsten Parästesien erzeugenden Stromstärke entspricht, und wird dann in 2mA Schritten erhöht bis ein maximal großes SNAP abgrenzbar wird. Zu hohe Stromstärken führen zur Mitaktivierung von motorischen Fasern, welche die Abgrenzung des SNAP erschweren. Im Anschluss folgen mehrere simultane Stimulationen, deren registrierte Potentiale zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses über einen Averager gemittelt werden. Das SNAP im Zeit-Amplituden-Diagramm stellt sich bei antidromer Richtung mit initial negativem Ausschlag dar und kann biphasisch sein, wogegen das SNAP in orthodromer Richtung immer triphasisch mit initial positivem Ausschlag ist. Parameter der sensiblen Neurographie sind die Latenz, die Amplitude und die Potentialdauer. Anhand der Distanz vom Stimulations- zum Ableitort und der Latenz lässt sich die NLG errechnen, welche die Geschwindigkeit der am schnellsten leitenden Nervenfasern wiedergibt. Die Potentialdauer gibt Auskunft über das Spektrum unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeiten der beteiligten Nervenfasern. Die Aufsummierung der Einzelpotentiale der beteiligten Nervenfasern ist die Ampiltude und somit ein

Maß für die Anzahl der erregten Nerven. Anhand dieser Parameter können die Art der Schädigung und der Typ der befallenen Leitungsbahn bestimmt werden. Vereinfachend finden sich zu niedrige SNAP-Amplituden v.a. bei Neuropathien mit primär axonaler Schädigung. Bei primärer Demyelinisierung kommt es v.a. zur Abnahme der NLG, was jedoch auch bei axonaler Schädigung, wenn die schnellste Nervenfasern betroffen ist, der Fall ist und somit eine Demyelinisierung vorgetäuscht wird (Johnsen and Fuglsang-Frederiksen 2000). Außerdem kann es bei primärem Axonschaden zu sekundärer Demyelinisierung kommen und andersherum (Donofrio and Albers 1990). Eine ausgeprägte temporale Dispersion bei Demyelinisierung hat ebenfalls eine Abnahme der Amplitude zur Folge.

### **1.4 Somatosensorisch evozierte Potentiale**

Der Begriff „*somatosensorisch evozierte Potentiale*“ geht ebenfalls auf Dawson zurück und beschreibt die Ableitung elektrischer Potentiale nach externer Stimulation entlang der gereizten Leitungsbahnen. Generell lassen sich bei jeglichen peripheren Nerven solche Potentiale erzeugen, entweder durch elektrische Stimulation oder durch *mechanische*, akustische oder visuelle Reize. Für die Nerven des peripheren Nervensystems (PNS) erfolgt die Reizleitung entlang des stimulierten Nervens über das Spinalganglion des *ersten* Neurons über die Hinterstränge ungekreuzt in somatotoper Gliederung im Fasciculus gracilis für die untere Extremität und im Fasciculus cuneatus für die obere Extremität zum *zweiten* Neuron im Nucleus gracilis, bzw. cuneatus in der Medulla oblongata. Die Fasern des zweiten Neurons bilden den Lemniscus medialis und kreuzen in der Pons zum kontralateralen Thalamus (Nucleus ventralis posterior), wo sie auf das *dritte* Neuron umgeschaltet werden und von dort in den primär sensorischen Kortex projizieren (Trepel 2015). SEP können auf jeder Ebene (peripher, spinal, subkortikal und kortikal) entlang dieses Wegs abgeleitet werden. Die kortikale Ableitung erfolgt nach internationalem 10-20-System. Bei elektrisch evozierten Potentialen erfolgt die Reizung mit einem Rechtecksimpuls mit variabler Stromstärke und Dauer durch einen Stimulator, welcher mit der Ableiteinheit verbunden ist. In die Einheit integriert ist ein Differenzverstärker, ein

Analog-Digital-Wandler, Frequenzfilter und Averager. Um eine supramaximale Stimulation zu gewährleisten wird der Stromimpuls so gewählt, dass bei rein sensiblen Fasern die Schwellenintensität erreicht wird und diese dann um das ca. 2-3 fache erhöht wird. Bei gemischten Nerven orientiert man sich an der sichtbaren motorischen Antwort der Zielmuskeln. Nach Finden der geeigneten Stromstärke und Impulsdauer erfolgt die eigentliche Messung mit mehreren hundert Einzelstimulationen. Diese sind nötig, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, was nach Digitalisierung des analogen Signals durch den Averager geschieht. Tief- und Hochpassfilter eliminieren Störsignale außerhalb des gewünschten Frequenzspektrums. Dadurch lässt sich ein reizgetriggertes Zielsignal darstellen durch Herausrechnen unspezifischer Hintergrundaktivität oder Muskelartefakten (Scholz K 1997). Im Zeit-Amplituden-Diagramm stellen sich die SEPs als mehrphasige Potentiale dar. Die Beschriftung der Potentialgipfel erfolgt nach deren Polarität (P; N), sowie nach deren zeitlichem Auftreten in ms oder in chronologischer Reihenfolge. Von klinischer Bedeutung bei der Auswertung sind Form des Potentials, Amplitude („peak to peak“) und Latenz. Physiologische Einflussfaktoren haben Auswirkung auf die Parameter der SEPs. Zu nennen sind v.a. das Alter, die Körpergröße und die Hauttemperatur (Allison, Wood et al. 1983). Weitere modulierende Einflüsse auf die SEP ergeben sich durch simultane mechanische Reizung (Misiasek and Brooke 2001), sowie ebenfalls durch die Aufmerksamkeit des Probanden (Zopf, Giabbiconi et al. 2004).

Klinische Anwendung finden die SEPs u.a. in der Diagnostik von Polyneuropathien, bei Multipler Sklerose, zur Lokalisationsdiagnostik von zentralen Schädigungen, sowie zur Hirntoddiagnostik. Primäre Schädigungen durch Demyelinisierung führen zu einer Verlängerung der Latenzen und der Gesamtpotentialdauer, während axonale Schäden eine Amplitudenabnahme zur Folge haben. Allerdings können infraganglionäre Schäden, wie beispielsweise bei der Polyneuropathie, durch transsynaptische Verstärkermechanismen ausgeglichen werden und die SEPs normale Amplituden aufweisen (Eisen, Purves et al. 1982).

### **1.5 Mechanisch evozierte Potentiale**

Die Generierung von kortikalen Potentialen durch mechanische Reize wurde bereits in den 60er und 70er Jahren beschrieben (Larsson and Prevec 1970, Nakanishi, Shimada et al. 1974). Als Reizgeber eignen sich grundsätzlich alle Stimulatoren, die möglichst selektiv eine Reizmodalität applizieren. Neben taktilen Stimulatoren zur Impuls-, Vibrations-, Berührungs- und Lagesinnreizung (Buchthal 1982, Hamalainen, Kekoni et al. 1990), können sog. „Air-Puff-Stimulatoren“ (Schieppati and Ducati 1984), aktive und passive Fingerdehnung (Shibasaki, Barrett et al. 1980), sowie Muskeldehnung (Ganchev and Yankov 1979) zur Ableitung eines kortikalen MSEPs verwendet werden. Die elektrischen SEPs führen bei Reizung oberhalb der motorischen Schwelle zur ortho- und antidromen Reizleitung verschiedener Faserqualitäten eines peripheren Nervens (Pratt and Starr 1981). Bei mechanischer Stimulation an Finger oder Zehen werden die dünnkalibrigen distalen Nervenastverzweigungen nicht umgangen. Die Mechanorezeptoren in Cutis und Subkutis leiten ihre Afferenzen über A $\beta$ -Fasern nach Erlanger und Gasser (Grant 2006, B. Ulrich 2015). Eine simultane Erregung von Muskelspindelafferenzen bei mechanischer Stimulation ist nicht immer sicher auszuschließen, daher sind bei der Reizleitung teilweise auch A $\alpha$ -Fasern beteiligt (D. Claus 1987). Nach Signaltransduktion in den Mechanorezeptoren und freien kutanen Nervenendigungen erfolgt die Reizweiterleitung zum und innerhalb des ZNS analog zu den elektrischen SEPs (Fasciculus gracilis und cuneatus -> Nucleus gracilis und cuneatus -> Lemniscus medialis -> Nucleus ventralis posterolateralis -> Tractus thalamocorticalis -> sensorischer Kortex).

Als Vorteile der mechanischen Reizung sind neben der Schmerzfreiheit bei der Reizapplikation v.a. auch die Miterfassung der „distalen Endstrecke“ zu nennen. Gemeint ist hier Folgendes: Vergleicht man die elektrische Medianus-Stimulation am beugeseitigen Handgelenk über dem Karpaltunnel mit z.B. der mechanischen, propriozeptiven Stimulation am Daumen, können bei der elektrischen Stimulation die letzten Zentimeter distaler Nervenfaserverlauf und die Signaltransduktion in den Mechanorezeptoren nicht abgebildet werden. Dies gelingt mit Hilfe der MSEP. Somit kann der gesamte Nervenfaserverlauf – vom Ort der Signalentstehung bis zu dessen Verarbeitung im ZNS – beurteilt werden.

Außerdem ist eine selektivere Untersuchung von Faserqualitäten möglich, da die mechanische Signale selektiv über A $\beta$ -Fasern geleitet werden, wie oben beschrieben. Wie auch die elektrischen SEPs sind die MSEPs objektive Testverfahren, die nicht auf Angaben des Probanden angewiesen sind, somit generell auch für Gutachten einsetzbar.

### **1.6 Ziele der Arbeit**

#### Propriozeptive Stimulation

Etablierung von laborspezifischen Normwerten der MSEP für die propriozeptive Stimulation an der oberen Extremität, sowie Anwendung dieser Normwertstudie am Parkinsonkollektiv. Untersuchung der Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Körpergröße auf die Latenzen N0<sub>1</sub>, P0<sub>1</sub>, N0<sub>2</sub>, und P0<sub>2</sub>, sowie auf die Amplitude.  
*Nullhypothese:* Alter, Körpergröße und Geschlecht haben keinen Einfluss auf die Latenzen und Amplituden des propriozeptiven MSEPs.

#### Parkinsonprobandenkollektiv

Quantifizierung von subklinischen sensiblen Defiziten bei Pat. mit MP mithilfe von distal elektrischen SEPs und MSEPs.

*Nullhypothese:* Distal elektrische SEPs der Nn. plant. mediales et Nn. peron. prof. sowie MSEPs der oberen und unteren Extremität bei Parkinsonpatienten unterscheiden sich nicht von denen der Normalbevölkerung im Hinblick auf Latenzverzögerungen, Amplitudenabweichungen und Ausfallsraten.

Untersuchung der Abhängigkeit des Auftretens path. Befunde im Hinblick auf Parkinsontyp, Hoehn und Jahr Stadium, sowie nach klinischen Befunden.

Sensitivitätsvergleich der einzelnen Messungen durch distal-elektrische SEPs, sowie MSEPs durch Impuls, Vibration, Bestreichen und Lagesinnstimulation.

*Nullhypothese:* Es besteht kein Unterschied bezüglich der Sensitivität der einzelnen Untersuchungsmodalitäten.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Probandenkollektiv**

#### **2.1.1 Probandenkollektiv für die Normwertstudie zur propriozeptiven Stimulation**

Die Normwarterstellung für die propriozeptive Stimulation erfolgte an 37 gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 70 Jahren (Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD): 41,8  $\pm$  14,5 Jahre). Die Körpergröße der Testpersonen lag zwischen 156 und 192 cm (MW  $\pm$  SD: 174,7  $\pm$  8,2 cm). Der Zeitraum der Messungen erstreckte sich vom 08.10.2013 bis zum 13.06.2014. Sämtliche Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten der neurologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) statt. Die Untersuchungsdauer pro Proband betrug ca. 30 Minuten.

Das Votum der Ethik-Kommission mit der Projekt-Nummer: 233/2011 BO2 wurde vor Aufnahme der Untersuchungen eingeholt.

Die Rekrutierung erfolgte durch Ärzte der neurologischen Abteilung (Station 43) des UKT. Außerdem wurden gesunde Mitarbeiter, sowie Personen aus dem persönlichen Umfeld miteinbezogen.

Aufklärung über Art, Dauer und Ablauf der Untersuchungen erfolgte ausschließlich durch ärztliches Personal. Das Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert. Die Teilnahme erfolgte stets freiwillig und konnte jederzeit ohne daraus entstehende Nachteile für Patienten oder Mitarbeiter beendet werden.

Alle nicht-stationären Probanden erhielten eine materielle Vergütung von 15€ zur Erstattung ihrer Fahrtkosten.

#### **2.1.2 Probandenkollektiv der Parkinsonpatienten**

Es wurden 35 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) im Alter von 46 bis 78 Jahren (MW  $\pm$  SD: 64,8  $\pm$  8,7 Jahre) eingeschlossen. 17 Probanden waren männlich, 18 weiblich. Die Körpergröße lag zwischen 155 bis 190 cm (MW  $\pm$  SD: 171,6  $\pm$  8,1 cm).

Zeitraum und Räumlichkeiten der Messungen, sowie Rekrutierung waren analog zu denen der propriozeptiven Messung. Die Aufklärung und Einverständniserklärung wurde auf den erweiterten Messumfang angepasst. Insbesondere wurde die Unbedenklichkeit aller verwendeter Messmethoden im Bezug auf die Parkinsonerkrankung betont. Die Untersuchungsdauer betrug im Mittel 90 Minuten und dauerte maximal 2 Stunden. Die Teilnahme erfolgte freiwillig. Obligat war die Einwilligungsfähigkeit der Probanden. Die Einwilligung wurde schriftlich dokumentiert. Alle persönlichen Daten (unterschiedene Einverständniserklärungen und Datenschutzerklärungen) wurden von den Untersuchungsergebnissen gesondert aufbewahrt. Die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse erfolgte pseudoanonymisiert.

Jederzeit bestand die Möglichkeit des Rücktritts ohne Angabe von Gründen und ohne resultierende Nachteile; hierüber wurde dezidiert aufgeklärt.

Nicht-stationäre Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30€.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

### 2.2.1 Propriozeptive Stimulation

Das Probandenkollektiv für die propriozeptive Stimulation bestand aus gesunden Personen ohne anamnestische, klinische oder elektrophysiologische Anzeichen für eine Neuropathie (Details siehe unten).

Folgende Ausschlusskriterien wurden anhand der Anamnese eruiert:

- Minderjährigkeit oder Alter über 80 Jahre
- regelmäßiger Alkoholgenuss  $\geq 20$ g (Frauen) bzw. 30g (Männern) pro Tag
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- bekannte Neuropathie oder Neuropathie-typische Symptome
- bekannte zentral-sensible Störung
- bekannte Bandscheibenvorfälle
- Herzschrittmacher oder andere implantierbare Geräte
- ekzematöse oder infektiöse Hautkrankheit
- akute Erkrankung

Im Anschluss an die Anamnese wurden in einer körperlich-neurologischen Untersuchung folgende Ausschlusskriterien überprüft:

- auffälliger Hirnnervenstatus
- Pallästhesie < 6/8 (Stimmgabeltest nach Rydel-Seiffer 64 Hz) am Daumengrund- und/oder Großzehengrundgelenk
- Hyp- oder Parästhesien an unterer oder oberer Extremität
- Zeichen vegetativer Veränderungen oder trophischer Störungen im Bereich der oberen und unteren Extremität
- Pathologischer Romberg-Stehversuch
- Auffällige Muskeleigenreflexe oder Pyramidenbahnzeichen
- Muskelatrophien oder verminderter Kraftgrad
- Auffällige Spitz-Stumpf-Diskrimination, auffälliges Temperaturempfinden, Pathologien für den Lagesinn an Hand und Fuß

Alle Untersuchungsergebnisse wurden auf einem eigens entworfenen Untersuchungsbogen dokumentiert und zusammen mit den Befunden der elektrophysiologischen Untersuchung abgeheftet (Muster siehe Anhang).

Die elektrophysiologischen Voruntersuchungen dienten dem Ausschluss einer peripheren oder zentralen Nervenschädigung, insbesondere dem Ausschluss eines Karpaltunnelsyndroms und bestanden für die obere Extremität aus einer sensiblen orthodromen Neurographie des N. medianus, sowie aus der kortikalen Ableitung eines somatosensibel evozierten Potentials (SEP) des N. medianus.

Folgende Grenzwerte mussten eingehalten werden:

- Sensible Neurographie des N. medianus:
  - Nervenleitgeschwindigkeit (NLG): mindestens 46 m/s
  - Amplitude: mindestens 6,9  $\mu$ V
  - Sensible Latenz: höchstens 3,2 ms

- Kortikales SEP des N. medianus:

Größe	Latenzzeit	Größe	Latenzzeit	Größe	Latenzzeit
150	19,8	167	21,1	184	22,5
151	19,9	168	21,2	185	22,6
152	20,0	169	21,3	186	22,6
153	20,0	170	21,4	187	22,7
154	20,1	171	21,5	188	22,8
155	20,2	172	21,5	189	22,9
156	20,3	173	21,6	190	22,9
157	20,4	174	21,7	191	23,0
158	20,4	175	21,8	192	23,1
159	20,5	176	21,8	193	23,2
160	20,6	177	21,9	194	23,3
161	20,7	178	22,0	195	23,3
162	20,7	179	22,1	196	23,4
163	20,8	180	22,2	197	23,5
164	20,9	181	22,2	198	23,6
165	21,0	182	22,3	199	23,6
166	21,1	183	22,4	200	23,7

**Tabelle 2:** Normwerte für SEP-Latenzzeiten N20 des N. medianus in ms, differenziert nach Körpergröße, Obergrenzen (Wert = MW + 2,5 SD), (EP-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen)

In die Normwertstudie eingeschlossen wurden nur Probanden mit blander Anamnese, unauffälliger körperlicher Untersuchung und normwertiger Elektrophysiologie. Da die propriozeptive Stimulation aufgrund messtechnischer Besonderheiten nur am Daumen möglich war, wurde bei diesem Probandenkollektiv keine elektrophysiologische Untersuchung der unteren Extremität durchgeführt.

### 2.2.2 Parkinsonprobandenkollektiv

Die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Anamnese glichen denen der propriozeptiven Stimulation. Pathologien in der klinisch-neurologischen Untersuchung stellten kein Ausschlusskriterium dar. Alle erhobenen Befunde wurden dokumentiert und für die spätere Auswertung herangezogen (siehe

Ergebnisteil). Obligate Voraussetzung war die gesicherte Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms. Stadium der Erkrankung, aktuelle Medikation, sowie Begleiterkrankungen, die kein Ausschlusskriterium erfüllten, spielten für den Studieneinschluss keine Rolle. Bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation war die SEP-Ableitung störenden Interferenzen unterlegen, sodass diese Behandlung ein weiteres Ausschlusskriterium darstellte. Die elektrophysiologische Diagnostik wurde durch folgende Untersuchungen an der unteren Extremität erweitert, die folgenden Grenzwerte galten:

- Motorische Neurographie des N. tibialis:
  - NLG  $\geq 40$  m/s
  - DML  $\leq 5,1$  ms
  - Amplitude  $\geq 5$  mV
- F-Wellen-Ableitung des N. tibialis:
  - Persistenz mind. 16/20
  - max. Chronodispersion 19,5 ms
  - Latenzen nach Körpergröße:
    - $< 161$  cm: 54,5 ms
    - 161 – 178 cm: 58,0 ms
    - $> 179$  cm: 63,6 ms
- Sensible Neurographie des N. suralis:
  - Bis 40 Jahre:
    - NLG  $\geq 41$  m/s
    - Amplitude  $\geq 4,9$   $\mu$ V
  - Ab 40 Jahren:
    - NLG  $\geq 39$  m/s
    - Amplitude  $\geq 3,8$   $\mu$ V

Die Ableitung eines normwertigen Medianus- bzw. Tibialis-SEP war keine Voraussetzung zum Studieneinschluss. Es erfolgte vielmehr der Vergleich zwischen den jeweiligen Anteilen pathologischer Befunde der elektrischen gegen die mechanischen Messungen. Die Normwerte für das Medianus-SEP sind obiger Tabelle zu entnehmen, für den N. tibialis galten folgende Normwerte:

Größe	Latenzzeit	Größe	Latenzzeit	Größe	Latenzzeit
150	39,9	167	43,3	184	46,8
151	40,1	168	43,5	185	47,0
152	40,3	169	43,7	186	47,2
153	40,5	170	43,9	187	47,4
154	40,7	171	44,1	188	47,6
155	40,9	172	44,3	189	47,8
156	41,1	173	44,5	190	48,0
157	41,3	174	44,7	191	48,2
158	41,5	175	44,9	192	48,4
159	41,7	176	45,1	193	48,6
160	41,9	177	45,3	194	48,8
161	42,1	178	45,5	195	49,0
162	42,3	179	45,7	196	49,2
163	42,5	180	45,9	197	49,4
164	42,7	181	46,1	198	49,6
165	42,9	182	46,3	199	49,8
166	43,1	183	46,6	200	50,0

**Tabelle 3:** Normwerte für SEP-Latenzzeiten P40 des N. tibialis in ms, differenziert nach Körpergröße, Obergrenzen (Wert = MW +2,5 SD), (*EP-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen*).

## 2.3 Technisches Material

### 2.3.1 Hard und Software

Zur Datenerfassung und zur Durchführung der Messungen kam das System Dantec™ Keypoint® G4 der amerikanischen Firma *Natus® Neurology* (82152 Planegg, Deutschland) zum Einsatz. Neben der zentralen Recheneinheit mit integriertem Computer und Bildschirm, verfügt es über einen 2-Kanal-Stimulator, sowie über einen 8-Kanal-Verstärker und einen externen Triggereingang. Die vorinstallierte Software Keypoint® G4, die ebenfalls von der Firma *Natus® Neurology* stammte, lief unter dem Betriebssystem Microsoft® Windows 7. Sämtliche elektrophysiologischen Untersuchungen, die sensiblen und motorischen Neurographien, die elektrischen SEP und die mechanischen SEP wurden mit diesem System durchgeführt.

### 2.3.2 Elektrodenmaterial

Zur Durchführung der elektrophysiologischen Untersuchungen kam folgendes Elektrodenmaterial zum Einsatz:

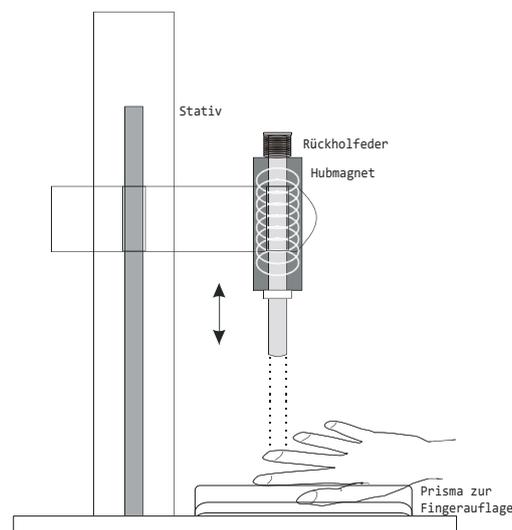
Für die elektrische Stimulation wurde eine Stimulations-Block-Elektrode unter der Bezeichnung Oberflächen-Nervenreizelektrode mit 2m Kabellänge der *Firma Klaus Schuler GmbH Medizintechnik, Freiburg (Deutschland)* verwendet. Als Erdung diente ein Silicon-Erdband 20\*700mm derselben Firma. Zur Optimierung der Kontaktfläche wurde dieses vor jeder Messung mit Softasept® N Hautdesinfektionsmittel der *Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen (Deutschland)* besprüht. Eine Ausnahme bildete die Stimulation des N. medianus. Diese wurde mit Ringelektroden durchgeführt, welche ebenfalls von der *Firma Klaus Schuler GmbH Medizintechnik, Freiburg (Deutschland)* stammten. Die Ableitung der motorischen Neurographien erfolgte über EKG-Oberflächenelektroden, die nach Entfettung der Haut aufgeklebt wurden, sowie mithilfe von ungeschirmten ARBO Patientenleitungen einer Länge von 90cm mit einem Druckknopf und einer Sicherheitskupplung (in den Farben schwarz und rot) der *Firma Kendall Medizinische Erzeugnisse GmbH (tyco Healthcare, Deutschland)*. Zur Ableitung der sensiblen Neurographien wurden bipolare Oberflächenelektroden mit Napfeinsätzen unter der Bezeichnung Bar Electrode (Hush Shielded 1m, 2\*10mm discs, 5 pole DIN) der *Firma Alpine bioMed, Dänemark* verwendet. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurde zu jeder Messung Elektrodenpaste (Genuine Grass EC2® Electrode Cream der *Firma Grass Technologies Product Group, Astro-Med, Inc., West Warwick, USA*) auf die Nöpfe aufgetragen. Mithilfe eines elastischen Fixierbandes der *Firma Klaus Schuler GmbH Medizintechnik, Freiburg* wurde die Oberflächenelektrode befestigt.

Für die kortikale Ableitung der SEP wurden Oberflächennapfelektroden der *Firma Kendall Medizinische Erzeugnisse, tyco healthcare, Deutschland*, sowie Elektrodenpaste der *Firma Ch Medizintechnik, Braunfels (Deutschland)* verwendet.

### 2.3.3 Mechanostimulatoren

Zur kortikalen Ableitung von mechanisch evozierten Potentialen (MSEP) benötigt man einen Reizgeber, der in der Lage ist, die jeweiligen Mechanorezeptoren in der Haut repetitiv zu stimulieren. Zu diesem Zweck wurden in unserem Labor vier unterschiedliche Stimulatoren entwickelt, mit denen die Reize mechanischer Impuls, Vibration, Bestreichen und Lageänderung appliziert werden können und hierdurch evozierte kortikale MSEP registriert werden. Die Anwendung erfolgte distal an den Phalangen. Im Folgenden soll die Funktionsweise der Stimulatoren beschrieben werden:

- Stimulator: Impuls



**Abbildung 1:** Darstellung des Impulsstimulators

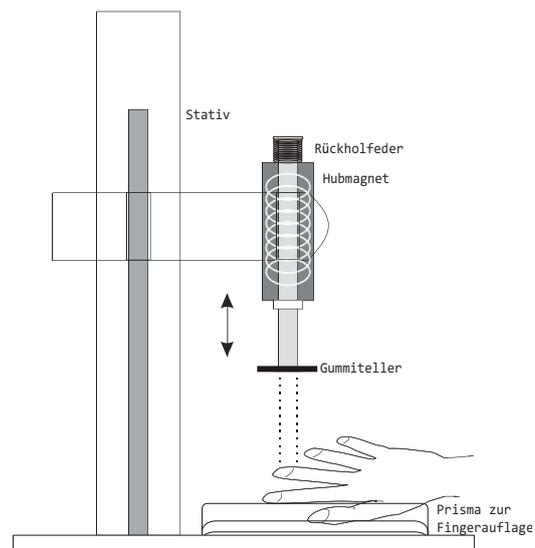
Ein Zylindermagnet (Hubmagnet; Typ IST-LZ13335D der Firma Intertec Components, Freising, Deutschland) mit Eisenanker in drückender Ausführung mit Rückholfeder diente als mechanischer Stimulationsgeber. Der Finger oder die Zehe wurde in ein halbrundes Prisma gelegt. Die Einstellung des Hautkontakts erfolgte über das Stativ. Ein bistabiler Multivibrator mit asymmetrischem Tastverhältnis (3 Hz) diente als Steuerung, der Hubmagnet wurde über einen Leistungstransistor angesteuert. Die Entstörung erfolgte über einen Kondensator, sowie eine Freilaufdiode, die Stabilisierung der Versorgungsspannung durch einen hochkapazitiven Kondensator (6800  $\mu\text{F}$ ).

<b>Stimulationsfrequenz</b>	3 Hz
<b>Reizdauer</b>	50 ms
<b>Kraft</b>	140 g (1,4 N)
<b>Hub</b>	1,5 mm
<b>Stößel</b>	Ø 2,4 mm

**Tabelle 4:** Messdaten der Impulsstimulation

- Stimulator: Vibration

Ein Zylindermagnet (Hubmagnet; Typ IST-LZ13335D der Firma Intertec Components, Freising) mit Eisenanker in drückender Ausführung mit Rückholfeder diente als mechanischer Stimulationsgeber. Die Übertragung der Reizung erfolgte durch eine elektrisch isolierte Gummiplatte. Der Finger oder die Zehe wurde in ein halbrundes Prisma gelegt. Die Einstellung des Hautkontakts erfolgte über das Stativ. Zur Synchronisation des Stimulators mit dem Messsystem befand sich auf allen Stimulatoren eine Infrarot-Diode, die ein Lichtsignal reizsynchron an einen an den Stimulator gekoppelten Fototransistor sendete.



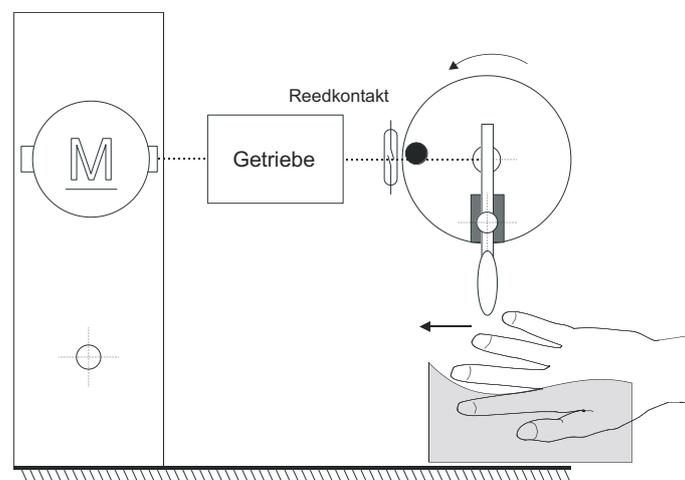
**Abbildung 2:** Darstellung des Vibrationsstimulators

<b>Stimulationsfrequenz</b>	2 Hz
<b>Reizdauer</b>	70 ms
<b>Vibrationsfrequenz</b>	60 Hz
<b>Impulsbreite</b>	15 ms
<b>Kraft</b>	50 g (0,5 N)
<b>Hub</b>	0,5 mm
<b>Gummiteller</b>	Ø 1,4 cm, Fläche 1,54 cm <sup>2</sup> , 1,0 g

**Tabelle 5:** Meßdaten der Vibrationsstimulation

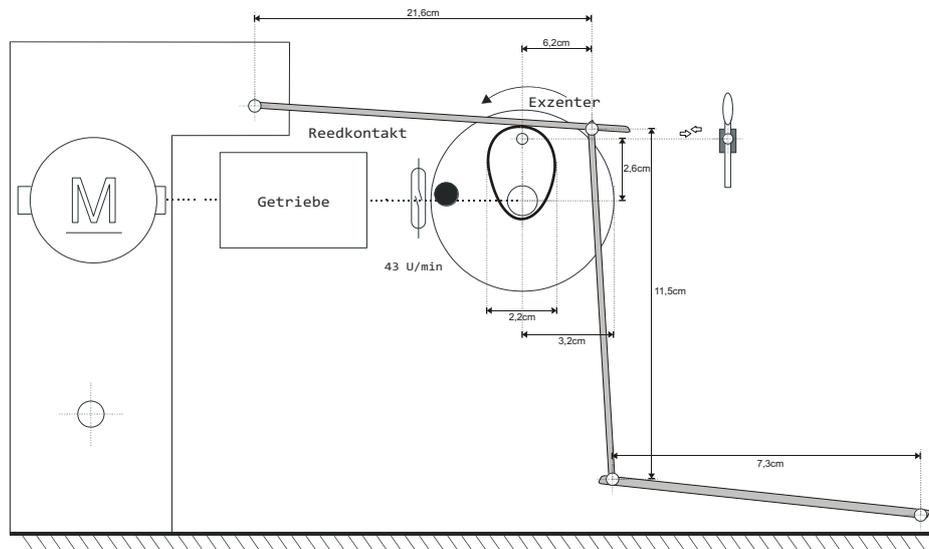
- Stimulator: Bestreichen

Eine Drehscheibe, an der ein Plastiklöffel verstellbar befestigt war, wurde mit 43 U/min von einem Getriebemotor bewegt. Zur Synchronisation mit dem verwendeten elektrophysiologischen Messsystem befand sich auf der Drehscheibe ein Magnet, der einmal pro Umdrehung einen Reedkontakt (durch Magnetfeld betätigter Schalter) auslöste. Damit die Berührung des Fingers bzw. der Zehe zeitgleich mit der Auslösung des Reedkontakts stattfand wurde der Stimulator folgendermaßen justiert: Eine spezielle Steuerschaltung bewirkte, dass der Getriebemotor nach Einleitung eines Langsamlaufes exakt bei Kontaktschluss des Reedkontakts stoppte. Danach wurde der Finger oder die Zehe von rechts (Linksdrehung der Drehscheibe) an das Stimulationselement gebracht, sodass dieser es genau berührte.



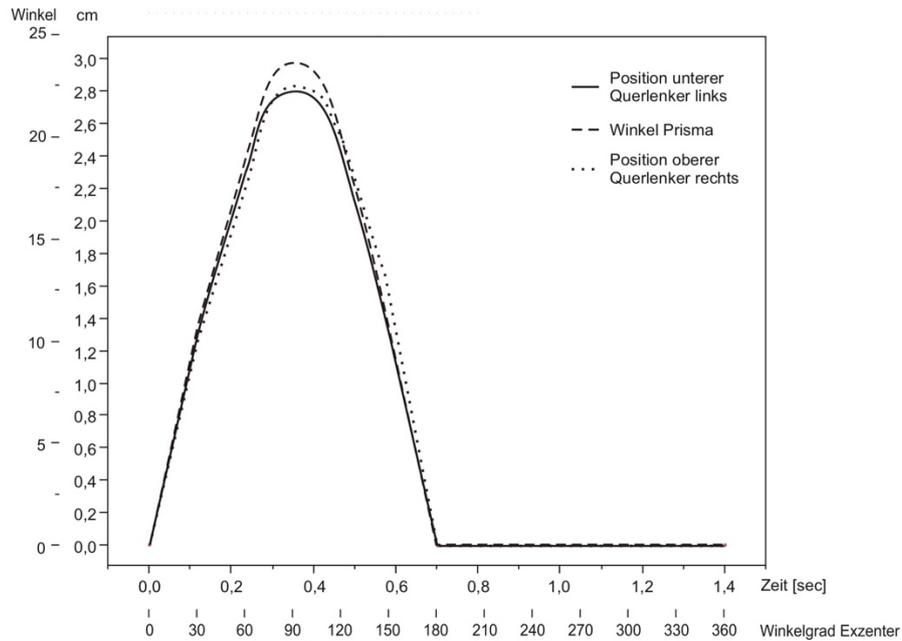
**Abbildung 3:** Mechanischer Aufbau des Stimulators für Bestreichen

- Stimulator: Lagesinn



**Abbildung 4:** Mechanischer Aufbau des propriozeptiven Stimulators

Der propriozeptive Stimulator baute auf demselben Grundgerät, wie der Stimulator für Bestreichen auf und wurde um folgende Punkte erweitert: Auf die Drehscheibe wurde ein Exzenter aufgesetzt, dem der obere Querlenker einer nicht umlauffähigen Vieregelenksskette auflag. Die Vieregelenksskette wurde links am Stativ und rechts auf der Grundplatte befestigt. Zwischen  $0^\circ$  bis  $180^\circ$  lag der obere Querlenker dem Exzenter auf und wurde dadurch ausgelenkt, von  $180^\circ$  bis  $360^\circ$  lag der mittels Zugstrebe verbundene untere Querlenker (entsprach dem Prisma zur Auflegung des Fingers) der Grundplatte auf. Die Triggerung durch Permanentmagnet und Reedkontakt erfolgte wie oben beschrieben, die Auslösung erfolgte bei  $0^\circ$  und somit exakt bei Beginn der passiven Fingerauslenkung. Der Daumen wurde durch den propriozeptiven Stimulator um  $24^\circ$  im Daumengrundgelenk ausgelenkt und am Umkehrpunkt an der höchsten Stelle um 2,8 cm von der Grundplatte angehoben.



**Abbildung 5:** Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Bewegung (Position) des oberen und unteren Querlenkers, sowie des Winkels des Prismas (unterer Querlenker) in Abhängigkeit von der Zeit (Drehzahl 43 U/min) und vom Drehwinkel ( $0^\circ$  entspricht Stellung 3 Uhr der Drehscheibe in Aufsicht).

### 2.4 Laborspezifische Normwerte

Für die distal elektrischen SEP, sowie für die Reizqualitäten Impuls, Vibration und Bestreichen lagen für die kortikalen Latenzzeiten und Amplituden laborspezifische Normwerte aus vorausgehenden Arbeiten vor (C. Frischholz). Die Etablierung von Normwerten für die propriozeptive Stimulation war Teil der vorliegenden Arbeit (siehe Ergebnisteil). Die für die Auswertung relevanten Latenzmarker der MSEP waren N0 für den N. medianus, sowie P0 für den N. tibialis. Die Ermittlung der Amplitude erfolgte durch Messung der negativsten bis zur positivsten Auslenkung (*peak to peak*). Die Angabe aller Normwerte erfolgt nach der üblichen Konvention: MW + 2,5 SD.

- SEP des N. plantaris medialis

Körpergröße [cm]	Alter [Jahre]					
	18-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
<b>150-160</b>	49,7	50,9	52,1	53,3	54,5	55,7
<b>161-170</b>	52,7	53,9	55,1	56,3	57,5	58,7
<b>171-180</b>	55,7	56,9	58,1	59,3	60,5	61,7
<b>181-190</b>	58,7	59,9	61,1	62,3	63,5	64,7
<b>191-200</b>	61,7	62,9	64,1	65,3	66,5	67,7

**Tabelle 6:** SEP-Normwerttabelle der alters- und körpergrößenabhängigen P0-Latenzen des N. plantaris medialis (MW + 2,5 SD) aus bereits etablierten Vorversuchen der Arbeitsgruppe Frischholz et al.

- SEP des N. peroneus profundus

Körpergröße [cm]	Alter [Jahre]					
	18-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
<b>150-160</b>	52,1	53,0	53,9	54,9	55,8	56,7
<b>161-170</b>	54,4	55,4	56,3	57,2	58,2	59,1
<b>171-180</b>	56,8	57,7	58,6	59,6	60,5	61,4
<b>181-190</b>	59,1	60,0	61,0	61,9	62,8	63,8
<b>191-200</b>	61,5	62,4	63,3	64,3	65,2	66,1

**Tabelle 7:** SEP-Normwerttabelle der alters- und körpergrößenabhängigen P0-Latenzen des N. peroneus profundus (MW + 2,5 SD) aus bereits etablierten Vorversuchen der Arbeitsgruppe Frischholz et al.

- Impuls und Vibration

Die mechanische Stimulation durch Vibration am Daumen zeigte als einzige Reizmodalität keine signifikante Abhängigkeit der Latenzmarker N0 ( $p = 0,55$ ) und P0 ( $p = 0,54$ ) vom Alter. Auf eine detaillierte tabellarische Darstellung wurde daher verzichtet. Tabelle 8 zeigt die altersunabhängigen Normwerte (MW + 2,5 SD).

Stimulation	Vibration Daumen
<b>N0 Latenz [ms]</b>	39,8
<b>P0 Latenz [ms]</b>	47,4

**Tabelle 8:** Normwerte für die Vibrationsstimulation am Daumen (MW + 2,5 SD) aus bereits etablierten Vorversuchen der Arbeitsgruppe Frischholz et al.

Für Impuls an Daumen und Großzehe, sowie Vibration an der Großzehe wurden folgende altersabhängige Normwerte aus vorrausgehenden Arbeiten der Arbeitsgruppe Frischholz et al. für die Auswertung herangezogen:

Stimulation / Alter	Impuls Daumen	Impuls Daumen	Impuls Großzehe	Impuls Großzehe	Vibration Großzehe	Vibration Großzehe
	N0 Latenz	P0 Latenz	N0 Latenz	P0 Latenz	N0 Latenz	P0 Latenz
<b>20 - 29</b>	39,9	47,0	65,1	71,1	64,2	69,5
<b>30 - 39</b>	40,3	47,5	66,8	73,1	66,0	71,1
<b>40 - 49</b>	40,8	48,0	68,5	75,1	67,8	72,7
<b>50 - 59</b>	41,2	48,6	70,2	77,1	69,6	74,3
<b>60 - 69</b>	41,7	49,1	71,8	79,1	71,4	75,9
<b>70 - 79</b>	42,1	49,7	73,5	81,1	73,2	77,5

**Tabelle 9:** Altersabhängige Normwerte für N0- und P0-Latenzen an Daumen und Großzehe (MW + 2,5 SD)

Für die Amplituden galten folgende altersunabhängigen Normwerte.

Stimulation	Amplitude	5% Perzentile	10% Perzentile	90% Perzentile	95% Perzentile
<b>Impuls Daumen</b>	1,9 ± 1,0	0,208	0,454	2,368	2,8
<b>Impuls Großzehe</b>	1,3 ± 1,0	0,2135	0,336	1,755	2,035
<b>Vibration Daumen</b>	1,8 ± 0,9	0,288	0,35	1,88	3,216
<b>Vibration Großzehe</b>	1,1 ± 0,6	0,109	0,197	1,182	1,365

**Tabelle 10:** Normwerte der kortikalen Amplituden N0 zu P0 in  $\mu\text{V}$  für Impuls und Vibration an Daumen und Großzehe (MW  $\pm$  SD), sowie 5, 10, 90 und 95% Perzentilen der jeweiligen Amplituden

- Stimulation durch Bestreichen

Die Latenzen der kortikalen MSEP für die Reizung durch Bestreichen an der Großzehe zeigten keine Körpergrößenkorrelation (N0:  $p = 0,42$ ; P0:  $p = 0,11$ ). Auf eine detaillierte tabellarische Darstellung wurde daher verzichtet. Tabelle 11 zeigt die körpergrößenunabhängigen Normwerte (MW + 2,5 SD).

Stimulation	Bestreichen Großzehe
N0 Latenz [ms]	81.8
P0 Latenz [ms]	100.2

**Tabelle 11:** Körpergrößenunabhängige Normwerte der Latenzmarker N0 und P0 für die Stimulation durch Bestreichen an der Großzehe (MW + 2,5 SD)

Die Normwerte der Stimulation für Bestreichen zeigten eine signifikante Abhängigkeit von der Körpergröße für die Reizung am Daumen.

Stimulation / Körpergröße [cm]	Bestreichen		Bestreichen	
	Daumen Latenz	N0	Daumen Latenz	P0
150 - 159	56.7		69.7	
160 - 169	59.9		72.8	
170 - 179	63.2		75.9	
180 - 189	66.4		79.1	
190 - 199	69.6		82.2	

**Tabelle 12:** Körpergrößenabhängige Normwerte der Latenzmarker N0 und P0 für die Stimulation durch Bestreichen am Daumen (MW + 2,5 SD)

Die N0 – P0 Amplituden sind körpergrößenunabhängig:

Stimulation	Amplitude	5% Perzentile	10% Perzentile	90% Perzentile	95% Perzentile
Bestreichen Daumen	$1,3 \pm 0,75$	0,34	0,6	2,12	3,4
Bestreichen Großzehe	$0,96 \pm 0,52$	0,4	0,4	1,53	1,98

**Tabelle 13:** Körpergrößenunabhängige Normwerte der N0 – P0 Amplitude für die Stimulation durch Bestreichen an Daumen und Großzehe (MW ± SD), sowie 5, 10, 90 und 95% Perzentilen der jeweiligen Amplituden

## 2.5 Untersuchungsablauf

### 2.5.1 Allgemeine Voruntersuchungen

Zu Beginn erfolgte bei jedem Probanden eine ausführliche Anamnese, sowie eine körperlich-neurologische Untersuchung. Nach einer kurzen Unterweisung über den weiteren Untersuchungsablauf wurden die Teilnehmer in eine angenehme Sitz- bzw. Liegeposition gebracht. Die weiteren Untersuchungsabläufe sind im Folgenden detailliert aufgeführt.

Um die unter dem Gliederungspunkt 2.2 definierten elektrophysiologischen Ausschlusskriterien zu evaluieren, wurden alle Probanden einer elektrophysiologischen Voruntersuchung unterzogen.

Die Untersuchungen für die Etablierung der propriozeptiven Stimulation beschränkten sich auf die Ableitung einer sensiblen Neurographie des N. medianus, sowie ein im Anschluss daran durchgeführtes Medianus-SEP. Das Kollektiv der Parkinsonprobanden durchlief alle hier aufgeführten Messungen an oberer und unterer Extremität. Alle Messungen erfolgten am entspannt sitzenden Patienten bei konstanter Raumtemperatur von 25°C in einem elektrisch abgeschirmten Raum des elektrophysiologischen Labors der Universitätsklinik Tübingen. Die Messungen erfolgten außerdem unilateral, bei Parkinsonpatienten stets an der stärker betroffenen Körperhälfte.

### Sensible und motorische Neurographien

Am Messsystem wurde der Hochpassfilter (untere Grenzfrequenz) auf 5 Hz, der Tiefpassfilter (obere Grenzfrequenz) auf 3 kHz für die sensiblen und auf 10 kHz für die motorischen Neurographien eingestellt. Es erfolgte eine 1-Kanal-Ableitung. Die Distanzen zwischen Reiz- und Stimulationsort wurden mithilfe eines Maßbandes ermittelt. Die Ermittlung der DML erfolgte durch Messung der Zeit zwischen Beginn der Reizung bis zum Abgang der initial positiven beziehungsweise negativen Auslenkung des Antwortpotentials. Nach der Formel  $v = \frac{s}{t}$  ermittelte die Software die NLG, wobei die Strecke bei den sensiblen Neurographien vom Stimulationsort bis zur Ableitung über dem peripheren Nerv gemessen wurde und bei den motorischen Neurographien die Strecke zwischen distalem und proximalem Stimulationsort.

Die Bestimmung der Amplituden erfolgte vom positivsten bis zur negativsten Auslenkung des Antwortpotentials (*peak to peak*).

- Sensible Neurographie: SNAP des N. medianus

Der N. medianus wurde mittels Ringelektroden, die am PIP- und DIP-Gelenk des Zeigefingers befestigt waren, gereizt. Die Ableitung erfolgte in orthodromer Richtung am Handgelenk durch eine bipolare Oberflächenelektrode mit Napfeinsätzen, die nach Entfettung der Haut und nach Auftragen von Elektrodenpaste über ein Fixierband befestigt wurde. Das Erdungsband befand sich zwischen Reiz- und Ableitpunkt auf Höhe der Mittelhandknochen. Der Patient wurde nun über den Beginn der Messung informiert. Am Stimulator wurde eine Serienreizung (Rechteckreiz Dauer 0,2 ms; Reizfrequenz 1 Hz) eingestellt und anschließend die Stromstärke erhöht, bis die Amplitude des SNAP maximal darstellbar war. Es erfolgte eine Mittelung für ca. 10 Messungen, anschließend eine Reproduzierung zur sicheren Abgrenzung gegenüber etwaigen Artefakten.

- Sensible Neurographie: SNAP des N. suralis

Die Ableitung erfolgte analog zum N. medianus durch eine Oberflächenelektrode mit Napfeinsätzen die, nach Entfettung der Haut und mit Elektrodenpaste, über ein Fixierband hinter dem Malleolus lateralis im distalen Verlauf des Nervs befestigt wurde. Das Erdungsband befand sich ca. 3-5 cm proximal der Malleolengabel am Unterschenkel zwischen Stimulationsort und differenter Ableitelektrode. Dem proximalen Verlauf des N. suralis entsprechend wurde die Stimulations-Block-Elektrode ca. 14 cm vom Ableitort im rechts-lateralen Drittel des distalen Unterschenkels neben den Muskelbäuchen des M. gastrocnemius platziert. Anschließend wurde eine Serienreizung begonnen und die Position des Reizblocks durch diskretes Lateralisieren in beide Richtungen optimiert, bis das maximale SNAP ableitbar war. Es folgte eine Mittelung über ca. 10 Auslösungen mit anschließender Reproduzierung. Die Ableitung erfolgte somit in antidromer Richtung.

- Motorische Neurographie: MSAP des N. tibialis

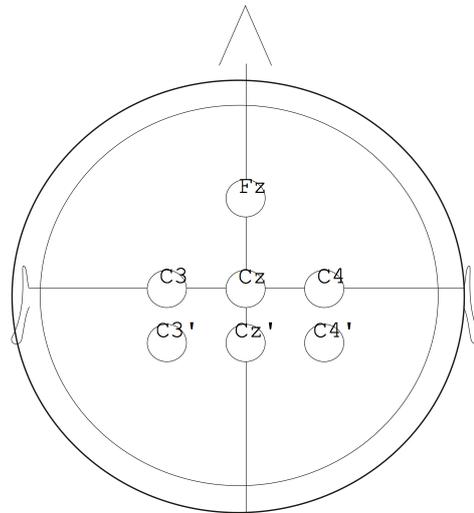
Die differente (aktive) Elektrode wurde über dem Muskelbauch des M. abductor hallucis, die indifferente Referenzelektrode über dem Großzehengrundgelenk platziert. Das Erdungsband befand sich am distalen Unterschenkel. Gereizt wurde durch die Stimulations-Block-Elektrode distal in ca. 10 cm Entfernung vom Ableitort am Malleolus medialis, sowie proximal in der Fossa poplitea mit einem 0,2 ms dauernden Rechteckreiz und mit supramaximaler Stromstärke (20 bis 80 mA) bis das Muskelsummenaktionspotential maximal ableitbar war.

- Motorische Neurographie: F-Welle des N. tibialis

Die Platzierung der Ableitelektroden und des Erdungsbandes glich der für die motorische Neurographie des N. tibialis. Gereizt wurde mit der Stimulations-Block-Elektrode ebenfalls am Malleolus medialis allerdings mit Ausrichtung der Kathode nach proximal. Es wurden 20 supramaximale Rechteckreize appliziert.

### Somatosensibel evozierte Potentiale

Die elektrische Stimulation erfolgte mit der Stimulations-Block-Elektrode im Verlauf des jeweilig zu untersuchenden Nervenstammes. Die kortikale Ableitung erfolgte in der vorliegenden Arbeit ausschließlich nach internationalem 10-20-System (siehe Abbildung 6). Nach Entfettung der Kopfhaut wurden die Oberflächennapfelektroden mit Hilfe von Elektrodenpaste angebracht. Das Erdungsband befand sich stets zwischen Reiz- und Ableitort. Bei der Auswertung der SEP wurde sowohl die Amplitude vom negativsten bis zum positivsten Punkt der Auslenkung (*peak to peak*) bestimmt, als auch die Latenz, d.h. die Zeit von Beginn der Reizung bis zum Gipfel der ersten negativen oder positiven Auslenkung der ausgewählten Marker. Wie in der klinischen Routine üblich, wurden in dieser Arbeit als Marker für den N. medianus N20 und für den N. tibialis P40 verwendet. Alle Normwerte wurden den Messreihen des elektrophysiologischen Labors der Universitätsklinik Tübingen entnommen.



**Abbildung 6:** Vereinfachtes 10-20-System der Elektroenzephalographie (EEG) zur Abmessung der kortikalen Elektrodenpositionen

- SEP des N. medianus:

Die kortikale Ableitung erfolgte mit Oberflächennapfelektroden. Die indifferente Elektrode wurde über (Fz) platziert, die differente über dem jeweiligen kontralateralen Handareal, für den rechten Arm über (C3') und für den linken Arm über (C4'). Die Abmessung erfolgte mittels Maßband. Der Reizblock wurde am Handgelenk über dem distalen Verlauf des N. medianus platziert. Am Stimulator wurde ein Rechteckreiz von 0,2 ms Dauer gewählt und die Stromstärke solange erhöht bis eine deutliche motorische Antwort der vom N. medianus innervierten distalen Muskelgruppen zu erkennen war. Es erfolgte eine 1-Kanal-Ableitung. Der untere Grenzfiter wurde bei 1 Hz, der obere bei 1,5 kHz eingestellt. Es erfolgte eine Signalmittelung (*Averaging*) mit ca. 200 Einzelreizungen, sowie eine anschließende Reproduzierung. Durch das *Averaging* kann das Rauschen im sich wiederholenden Signal der kortikalen Antwort vermindert werden, wodurch die Identifizierung des SEP durch Besserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zunimmt. Die Reproduzierung dient der sicheren Unterscheidung des abgeleiteten Potentials von zufälligen Artefakten mit vergleichbarer Signalkonfiguration.

- SEP des N. tibialis:

Die kortikale Ableitung erfolgte mit Oberflächennapfelektroden. Die indifferente Elektrode wurde über (Fz) platziert, die differente über dem Fußareal (Cz'). Die Abmessung erfolgte mittels Maßband.

Der Reizblock wurde am Innenknöchel über dem distalen Verlauf des N. tibialis platziert. Am Stimulator wurde ein Rechteckreiz von 0,2 ms Dauer gewählt und die Stromstärke solange erhöht bis eine deutliche motorische Antwort der vom N. tibialis innervierten distalen Muskelgruppen zu erkennen war. Es erfolgte eine 1-Kanal-Ableitung. Der untere Grenzfiter wurde bei 1 Hz, der obere bei 1,5 kHz eingestellt.

### 2.5.2 Spezifische Untersuchungen

Die Räumlichkeiten, die Probandenlagerung, das Anbringen der Elektroden und des Erdungsbandes, die Ableittechnik, sowie die Auswertung der distal-elektrischen SEP (N. plant. med. und N. per. prof.) und der MSEP waren analog zur Durchführung der elektrischen SEP (N. medianus und N. tibialis). Als Marker für die kortikalen SEP und MSEP des N. medianus bzw. des N. tibialis dienten N0 und P0. Die Triggerung des elektrophysiologischen Messsystems erfolgte über einen vom Reizgeber galvanisch getrennten Fototransistor. Dieser wurde in einer speziellen Halterung am Stimulator befestigt und empfing bei jeder mechanischen Reizung ein Infrarot-Signal vom Stimulator, welches so an das Messsystem weitergeleitet wurde.

### 2.5.3 Etablierung der propriozeptiven Stimulation

Die kortikale Ableitung erfolgte mit Oberflächennapfelektroden. Die indifferente Elektrode wurde über (Fz) platziert, die differente über dem jeweiligen kontralateralen Handareal, für den rechten Arm über (C3') und für den linken Arm über (C4'). Die Abmessung erfolgte mittels Maßband. Der propriozeptive Stimulator wurde auf einem Beistelltisch neben dem Probanden platziert, sodass der Daumen locker dem unteren Querlenker (Prisma) auflag und die restliche Hand auf der Grundplatte zu liegen kam. Der mit dem Messsystem verbundene Fototransistor wurde am Stimulator befestigt. Am Messsystem selbst wurde die

externe Triggerung aktiviert und die Aufzeichnungsdauer auf 800 ms gesetzt. Mit Einschalten des Stimulators wurde die Reizung durch passive Lageänderung gestartet und es erfolgte die Ableitung der kortikalen MSEP durch 200 Umläufe. Im Anschluss erfolgte eine Reproduzierung mit weiteren 200 Mittelungen. Der Daumen wurde pro Umlauf um 2,8 cm von der Grundplatte angehoben, der Winkel des Prismas zur Grundplatte betrug am höchsten Punkt 24°. Die Reizfrequenz lag bei 0,72 Hz.

### 2.5.4 Untersuchung des Parkinsonkollektives

#### A) Elektrisch evozierte Potentiale

Die Untersuchung der distalen Fußnerven bestand aus der Ableitung eines elektrischen SEP sowohl des N. plantaris medialis, als auch des N. peroneus profundus. Die kortikale Ableitung erfolgte mit Oberflächennapfelektroden. Die indifferente Elektrode wurde über Fz platziert, die differente über dem Fußareal (Cz'). Die Abmessung erfolgte mittels Maßband. Das Erdungsband befand sich zwischen Reiz- und Ableitort am distalen Unterschenkel.

- SEP des N. plantaris medialis

Die Stimulation erfolgte dem distalen Verlauf des Nervs folgend zwischen den Enden der Ossa metatarsalia I und II plantar mit einem Rechteckreiz von 0,2 ms Dauer. Der Reizort wurde durch leichtes Lateralisieren solange optimiert, bis der Proband über elektrische Sensationen in der ersten und/oder zweiten Zehe berichten konnte. Die Reizstärke entsprach der 2-3-fachen sensiblen Schwelle. Es erfolgten 200 Ableitungen, sowie eine Reproduzierung mit weiteren 200 Mittelungen. Die Messung erfolgte unilateral. Der obere Grenzfiter wurde auf 1 kHz, der untere auf 1 Hz eingestellt.

- SEP des N. peroneus profundus:

Die Stimulation erfolgte dem distalen Verlauf des Nervs folgend im 1. Interdigitalraum dorsal mit einem Rechteckreiz von 0,2 ms Dauer. Der Reizort wurde durch leichtes Lateralisieren solange optimiert, bis der Proband über elektrische Sensationen in der ersten und/oder zweiten

Zehe berichten konnte. Die Reizstärke entsprach der 2-3-fachen sensiblen Schwelle. Es erfolgten 200 Ableitungen, sowie eine Reproduzierung mit weiteren 200 Mittelungen. Die Messung erfolgte unilateral. Der obere Grenzfiter wurde auf 1 kHz, der untere auf 1 Hz eingestellt.

### B) Mechanisch evozierte Potentiale

Die Ableitung der MSEP am Kollektiv der Parkinsonpatienten erfolgte stets unilateral an oberer und unterer Extremität und auf der stärker betroffenen Körperhälfte. Eine Ausnahme bildete die propriozeptive Stimulation, die sich auf die Messung an der oberen Extremität beschränkte. Der untere Grenzfiter war bei 1 Hz, der obere Grenzfiter bei 1,5 kHz. Die kortikale Ableitung erfolgte nach internationalem 10-20-System. Die indifferente Elektrode befand sich stets über (Fz) die differente für die Stimulation am Daumen über dem jeweiligen kontralateralen Handareal (C3' bzw. C4'), für die Stimulation an der Großzehe über dem Fußareal (Cz'). Die Abmessung erfolgte mit Maßband. Es erfolgte eine 1-Kanal-Ableitung. Das Erdungsband befand sich zwischen Stimulations- und Ableitort. Für die Triggerung des Messsystems kam ein Fototransistor zum Einsatz. Es erfolgten 200 Stimulationen mit anschließender Reproduzierung.

- Impulsstimulation:

Die Stimulation am Daumen erfolgte nach Fixierung im Prisma, bzw. durch Abstellen des Fußes auf der Grundplatte. Das Stativ des Stimulators wurde so eingestellt, bis der Proband die Impulsstimulation als maximal angab und eine deutliche Berührung sichtbar war. Die Reizfrequenz betrug 3 Hz, die Reizdauer 50 ms.

- Vibrationsstimulation:

Die Stimulation am Daumen erfolgte nach Fixierung im Prisma, bzw. durch Abstellen des Fußes auf der Grundplatte. Das Stativ des Stimulators wurde so eingestellt, bis der Proband die Vibrationsstimulation als maximal angab. Die Reizfrequenz betrug 2 Hz, die Reizdauer 70 ms bei einer Frequenz von 60 Hz.

- Stimulation durch Bestreichen:

Die Stimulation am Daumen erfolgte nach Fixierung im Prisma, bzw. durch Abstellen des Fußes auf der Grundplatte. Die Einstellung erfolgte wie oben bei der Gerätebeschreibung geschildert. Während der gesamten Messung wurde darauf geachtet, dass sich die Position des Daumens, bzw. der Zehe nicht verändert und somit die Berührung immer exakt zur Auslösung des Reedkontaktes stattfand. Die Reizfrequenz lag bei 0,72 Hz.

- Stimulation durch passive Lageänderung:

Der Daumen wurde locker auf den unteren Querlenker (Prisma) gelegt. Mit Einschalten des Stimulators wurde die Reizung durch passive Lageänderung gestartet und es erfolgte die Ableitung der kortikalen MSEP durch 200 Umläufe. Der Daumen wurde pro Umlauf um 2,8 cm von der Grundplatte angehoben, der Winkel des Prismas zur Grundplatte betrug am höchsten Punkt 24°. Die Reizfrequenz lag bei 0,72 Hz.

## **2.6 Datenerfassung und statistische Auswertung**

### 2.6.1 Datenerfassung

Alle Befunde der Voruntersuchungen (Anamnese, körperlich-neurologische Untersuchung, elektrophysiologische Messungen) wurden schriftlich dokumentiert und abgeheftet. Die Auswertung (Setzen der Marker) der elektrischen und mechanischen evozierten Potentiale erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. C. Frischholz. Die erhobenen Daten wurden in eigens erstellten Tabellen festgehalten. Für die Erstellung der Tabellen wurde Microsoft® Office Excel®, Microsoft® Office Word®, sowie JMP® (Version 11.0.0 SAS Institute Inc., Cary, NC) verwendet. Folgende Marker wurden erhoben und tabellarisch verzeichnet:

- Latenz N0 (erster negativer Peak): Latenzzeit in ms
- Latenz P0 (erster positiver Peak): Latenzzeit in ms
- N0 – P0-Peak: Amplitudenhöhe in  $\mu\text{V}$

Messungen, die zu keinem abgrenzbaren Potentialkomplex führten, wurden anhand ihrer spezifischen Ursache in folgende Gruppen eingeteilt:

- Technisch bedingte Ausfälle: Schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis (z.B. durch zu starken Tremor), aber auch mangelnde Mitarbeit des Probanden.
- Schmerzbedingte Ausfälle: Die Untersuchung musste aufgrund berichteter Schmerzen abgebrochen werden.
- Kein Potential registrierbar, ‚echter‘ Ausfall: Trotz optimaler Mitarbeit des Probanden und optimaler technischer Durchführung kein Potential zu registrieren.

### 2.6.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software JMP®, Version 11.0.0 SAS Institute Inc., Cary, NC.

Für die statistische Auswertung konnten alle erhobenen Daten verwendet werden. Zuerst erfolgte die Erstellung deskriptiver Statistiken wie Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite und Varianz. Der Vergleich der Mittelwerte wurde mittels t-Test durchgeführt. Ob die Daten normalverteilt waren wurde mittels Shapiro-Wilk-Testung überprüft. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ , darüber wurde eine Normalverteilung angenommen. Für nicht normalverteilte Daten wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test verwendet. Bei der Erstellung der Normwerte für die propriozeptive Stimulation wurden die zur Verfügung stehenden Parameter ( $N_0$ ,  $P_0$ ,  $N_1$ ) anhand von Standardabweichung und Streuung untersucht. Für die Überprüfung von physiologischen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht wurden vierfaktorielle ANOVAs durchgeführt.

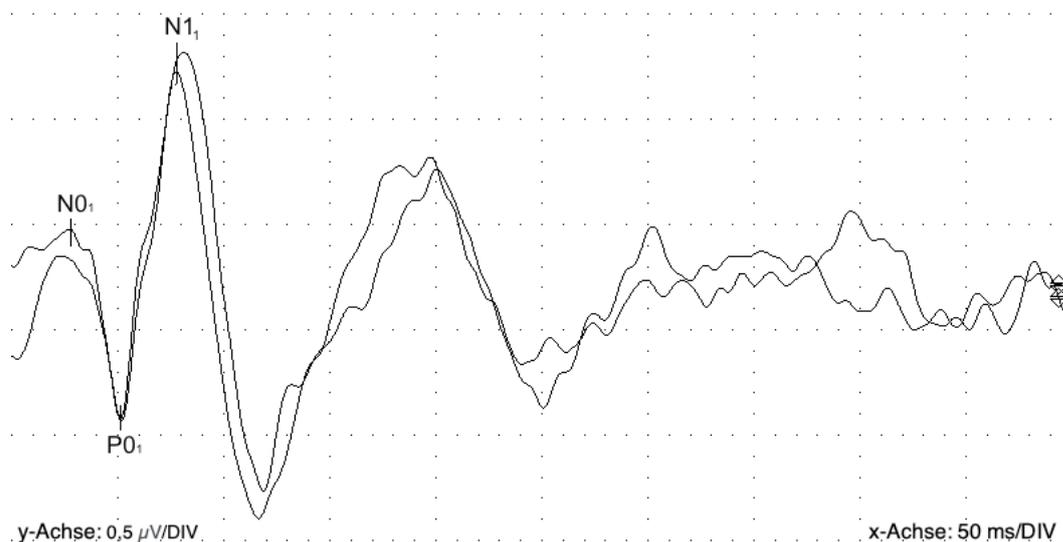
Für die Erstellung der Normwerttabellen der propriozeptiven Stimulation wurde eine mögliche Korrelation mit Körpergröße, Alter und Geschlecht geprüft und gegebenenfalls eine Regressionskurve nach linearem Modell berechnet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Normwerterfassung für die propriozeptive Stimulation

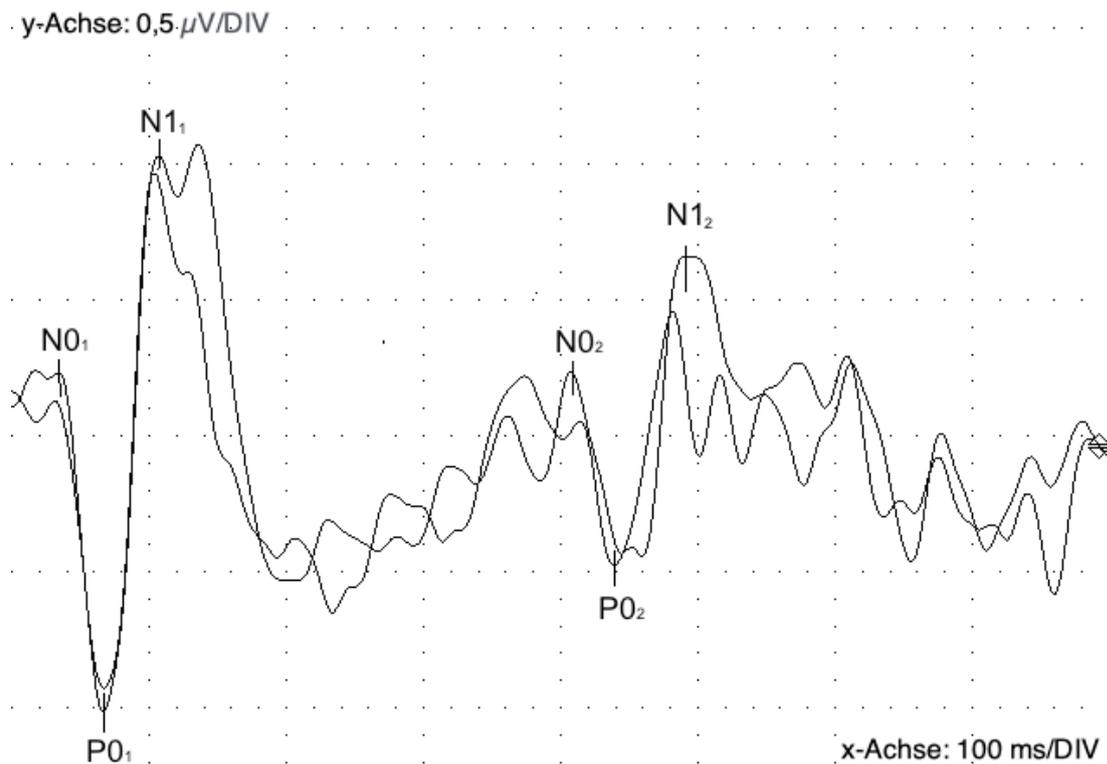
##### 3.1.1 Kurvenverlauf

Die kortikale Ableitung der propriozeptiven MSEP über dem sensorischen Handareal zeigte den typischen M-förmigen Verlauf mit initial negativen Ausschlag. Der erste Potentialkomplex bestehend aus  $N0_1$ - $P0_1$ - $N1_1$  war bei allen durchgeführten Messungen abgrenzbar.



**Abbildung 7:** Primärkomplex des kortikalen MSEP nach propriozeptiver Stimulation am Daumen bei einer 24-jährigen Probandin (Körpergröße 168 cm);  $N0_1$  35,4 ms,  $P0_1$  51,3ms; Skalierung: x-Achse 50 ms/DIV, y-Achse 0,5  $\mu$ V/DIV

Der zweite Potentialkomplex bestehend aus  $N0_2$ - $P0_2$ - $N1_2$  war dagegen nur in 70,3% der Fälle zu registrieren (siehe Abbildung 8). Er zeigte ebenfalls den typischen M-förmigen Verlauf. Die Markersetzung gestaltete sich, soweit ein Potential abgrenzbar war, für ersten und zweiten Potentialkomplex problemlos.



**Abbildung 8:** Erster und zweiter Potentialkomplex des kortikalen MSEP nach propriozeptiver Stimulation am Daumen bei einer 68-jährigen Probandin (Körpergröße 158 cm); N0<sub>1</sub> 44,4 ms, P0<sub>1</sub> 66,8 ms; N0<sub>2</sub> 430,0 ms, P0<sub>2</sub> 478,8 ms; Skalierung: x-Achse 100 ms/DIV, y-Achse 0,5 µV/DIV

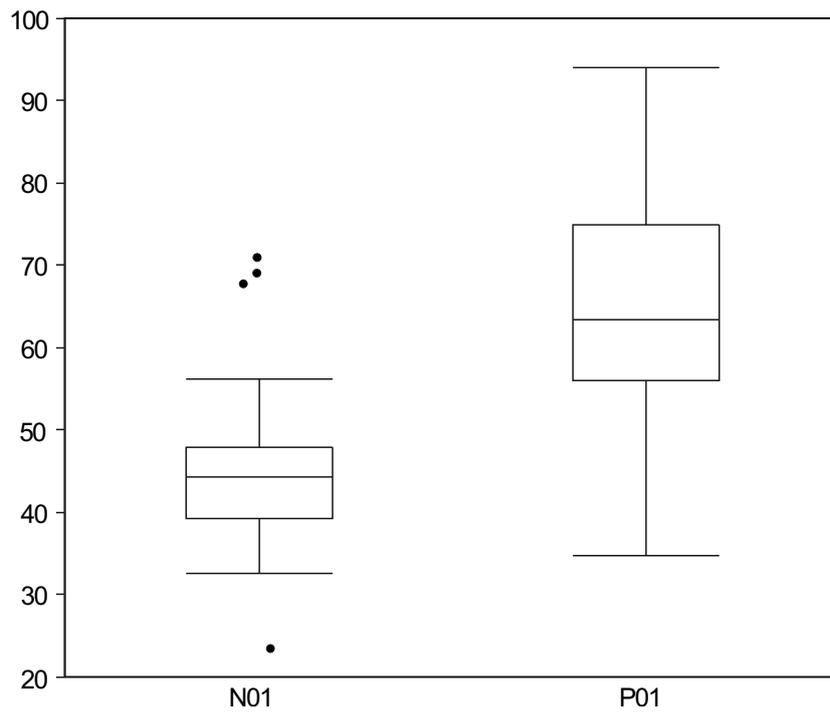
### 3.1.2 Latenzen und Amplituden

Als Marker für die kortikalen MSEP der propriozeptiven Stimulation wurden in der hier vorliegenden Arbeit N0<sub>1</sub>, P0<sub>1</sub>, N0<sub>2</sub> und P0<sub>2</sub> verwendet. Bei allen 37 getesteten Probanden war eine Potentialantwort abgrenzbar. Es gab weder Abbrüche wegen berichteter Schmerzen, noch aus technischen Gründen. Für die Latenzen N0<sub>1</sub>, P0<sub>1</sub>, N0<sub>2</sub> und P0<sub>2</sub> sowie für die Amplitude wurden jeweils Mittelwerte, Standardabweichung, Spannweite und Standardfehler des Mittelwerts berechnet.

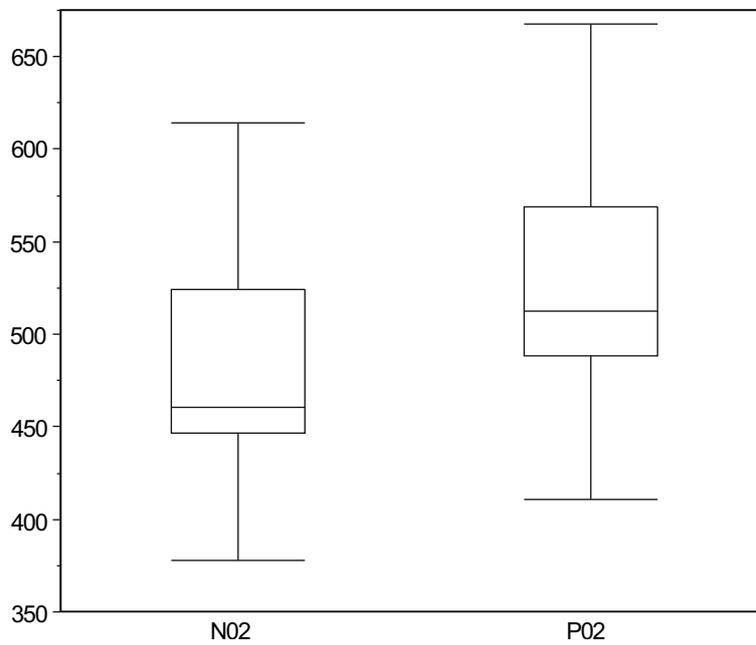
	n	MW	SD	Spannweite	Std.-Fehler MW
N0 <sub>1</sub> [ms]	37	45,0	9,8	23,4 – 70,9	1,6
P0 <sub>1</sub> [ms]	37	65,6	12,6	34,8 – 94	2,1
A <sub>1</sub> [μV]	37	1,7	0,8	0,6 – 3,6	0,13
N0 <sub>2</sub> [ms]	26	482,1	62,3	378 – 614	12,2
P0 <sub>2</sub> [ms]	26	528,2	65,1	411 – 668	12,8
A <sub>2</sub> [μV]	26	1,6	0,72	0,5 – 3,8	0,14

**Tabelle 14:** Latenzen N0<sub>1</sub>, P0<sub>1</sub>, N0<sub>2</sub> und P0<sub>2</sub>, sowie Amplituden A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> der propriozeptiven MSEP: Mittelwerte, Standardabweichung, Spannweite und Standardfehler der Mittelwerte des ersten und zweiten Potentialkomplexes

Der Vergleich der Latenzmarker untereinander zeigte bei N0<sub>1</sub> für den ersten Peak und bei N0<sub>2</sub> für den zweiten Peak die geringste Standardabweichung und somit den konstantesten Marker an. Diese beiden Marker wurden, neben der Amplitude, zur Beurteilung der MSEP des Parkinsonkollektives herangezogen. Die Studienteilnehmer mit regelrechter Latenz für N0<sub>1</sub> wurden als „normwertiges propriozeptives SEP“ gewertet, unabhängig vom Auftreten oder der Latenz von N0<sub>2</sub>.



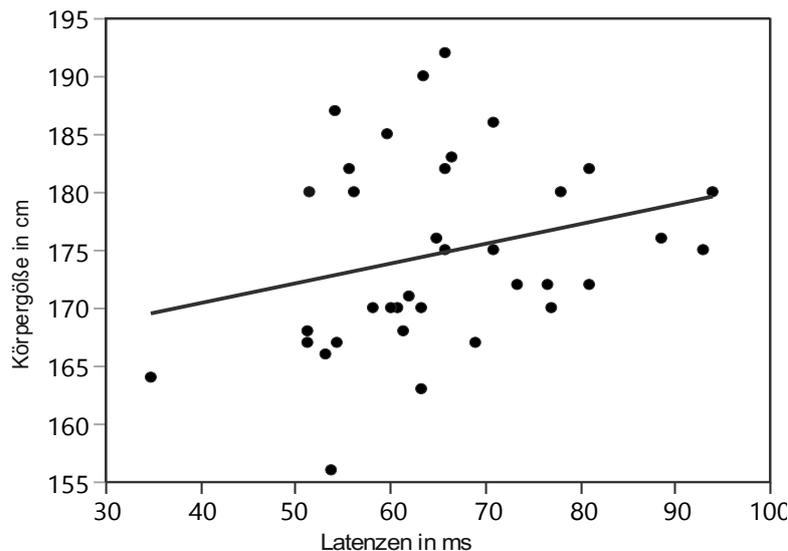
**Abbildung 9:** Boxplot-Darstellung von Mittelwerten, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum der Latenzmarker N0<sub>1</sub> und P0<sub>1</sub> der propriozeptiven Stimulation in ms



**Abbildung 10:** Boxplot-Darstellung von Mittelwerten, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum der Latenzmarker N0<sub>2</sub> und P0<sub>2</sub> der propriozeptiven Stimulation in ms

### 3.1.3 Erstellung der Normwerttabelle

Im Rahmen der Normwerterstellung wurden die Latenzzeiten  $N0_1$ ,  $P0_1$ ,  $N0_2$  und  $P0_2$ , sowie die Amplituden in Bezug auf die physiologischen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Körpergröße untersucht. Hierzu wurden die Latenzen und Amplituden mittels vierfaktorieller ANOVA analysiert. Für den Marker  $P0_1$  konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Latenzen und der Körpergröße festgestellt werden.



**Abbildung 11:** Korrelation der Latenz  $P0_1$  mit der Körpergröße auf dem Niveau  $\alpha = 0,05$  signifikant (0,0326), lineare Regression

Alle übrigen Marker zeigten keine signifikante Korrelation (auf dem Signifikanzniveau  $\alpha 0,05$ ) mit Alter, Geschlecht oder Körpergröße. Es erfolgte die Erstellung von MSEP-Referenzwerten mit Einbeziehung des in der Praxis üblichen Toleranzbereiches der 2,5-fachen Standardabweichung. Für die  $P0_1$ -Latenzen wurden Körpergrößenklassen mit 10 cm Klassenbreite gebildet. Alle Normwerte der propriozeptiven Stimulation sind Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 zu entnehmen.

- Erster Potentialgipfel  $N0_1$ - $P0_1$ :

$N0_1$ -Latenz [ms]	69,5
---------------------	------

**Tabelle 15:** Normwert der  $N0_1$ -Latenz in ms des ersten Potentialkomplexes (MW + 2,5 SD)

Körpergröße [cm]	P0 <sub>1</sub> -Latenz [ms]
150	86,8
160	90,9
170	94,9
180	98,9
190	103,0
200	107,0

**Tabelle 16:** Körpergrößenabhängige Latenzen des Marker P0<sub>1</sub> in ms (MW + 2,5 SD)

- Zweiter Potentialgipfel N0<sub>2</sub>-P0<sub>2</sub>:

N0 <sub>2</sub> -Latenz [ms]	638,0
P0 <sub>2</sub> -Latenz [ms]	691,0

**Tabelle 17:** Latenzen der Marker N0<sub>2</sub> und P0<sub>2</sub> in ms des zweiten Peaks (MW + 2,5 SD)

- Erster und zweiter Potentialgipfel: Amplituden

Stimulation	Amplitude	5% Perzentile	10% Perzentile	90% Perzentile	95% Perzentile
1. Potentialgipfel	1,7 ± 0,8	0,6	0,8	3	3,06
2. Potentiagipfel	1,6 ± 0,72	0,57	0,77	2,53	3,38

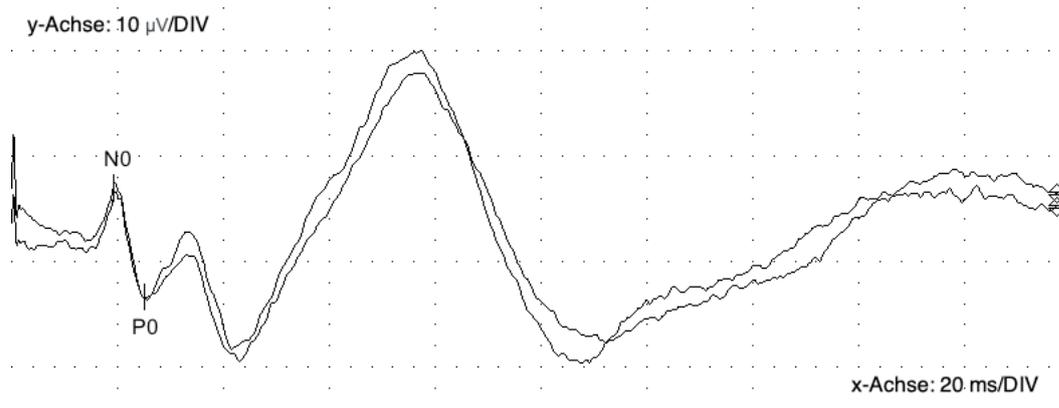
**Tabelle 18:** Amplituden N0 zu P0 in  $\mu$ V des ersten und zweiten Potentialgipfels, sowie die 5, 10, 90 und 95% Perzentilen der jeweiligen Amplituden

### 3.2 Elektrische SEP des Parkinsonkollektives

#### 3.2.1 Medianus- und Tibialis-SEP

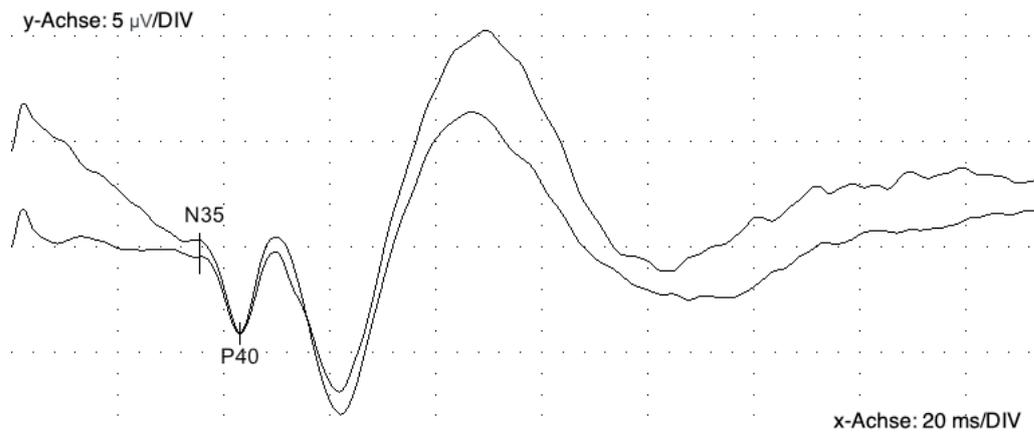
##### Kurvenverlauf

Die etablierten SEP von N. medianus (Abbildung 12) bzw. N. tibialis (Abbildung 13) zeigten bei den Parkinsonpatienten, sofern sie ableitbar waren, den typischen Potentialverlauf mit initial negativem Peak und mit anschließendem positivem Peak.



**Abbildung 12:** Kortexales Medianus-SEP einer 65-jährigen Probandin (Körpergröße 163 cm); N20 19,2 ms, P25 25,1 ms; Skalierung: x-Achse 20 ms/DIV, y-Achse 10 µV/DIV

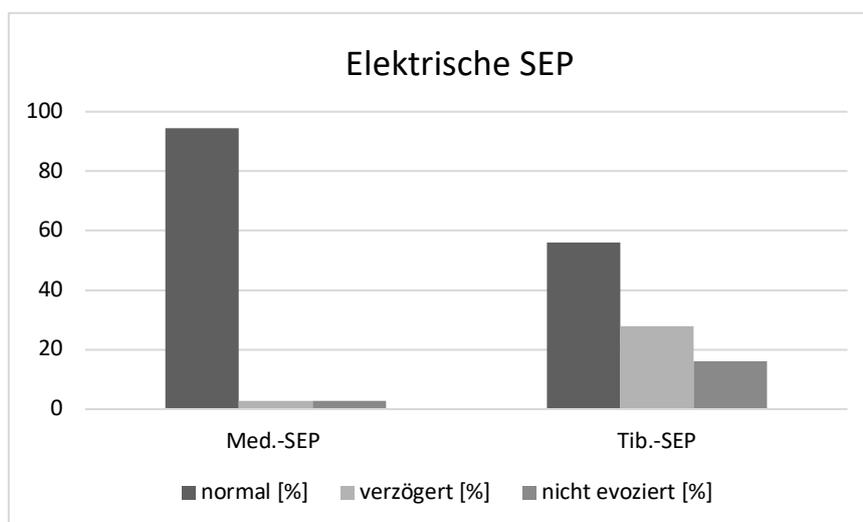
Die kortikalen Marker bei der Ableitung des Medianus-SEP sind N20, sowie P25. Zur Beurteilung der Latenzzeit wurde in dieser Arbeit entsprechend der üblichen klinischen Praxis N20 verwendet. Relevante Marker des Tibialis-SEP sind N35 und P40, wobei P40 zur Beurteilung der Latenzzeit verwendet wurde.



**Abbildung 13:** Kortexales Tibialis-SEP einer 70-jährigen Probandin (Körpergröße 165 cm); N35 35,7 ms, P40 42,5 ms; Skalierung: x-Achse 20 ms/DIV, y-Achse 5 µV/DIV

### Registrierung

Abbildung 14 gibt einen Überblick über die Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener elektrischer SEP nach Reizung des Hauptstammes des zu untersuchenden Nerven. Der Anteil normaler Befunde ist mit 94,1% für die Stimulation des N. medianus deutlich höher, als der für die Stimulation des N. tibialis mit 56%. Maßgebend waren die Normwerte des elektrophysiologischen Labors des Universitätsklinikums Tübingen.



**Abbildung 14:** Anteil normaler, verzögerter und nicht evozierter kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, bzw. N. tibialis (Angabe in %) der 35 Pat. mit IPS

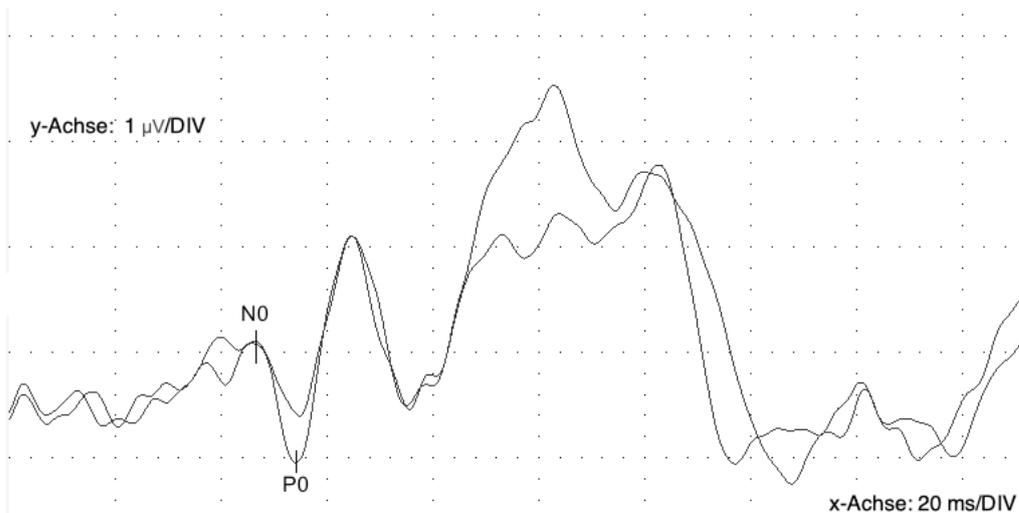
Bei einem Probanden mussten die elektrischen Messungen wegen Schmerzen abgebrochen werden, bei 5 weiteren konnte aus technischen Gründen kein Tibialis-SEP abgeleitet werden.

	Med.-SEP	Tib.-SEP
Anzahl gesamt	35	31
Vollständige Messungen (=100%)	34	25
Kortikales SEP normal	32 (94,1%)	14 (56,0%)
Kortikales SEP verzögert	1 (2,8%)	7 (28,0%)
Kortikales SEP ausgefallen	1 (2,8%)	4 (16,0%)
Abbruch wegen Schmerz	1	1
Abbruch aus tech. Gründen	0	5

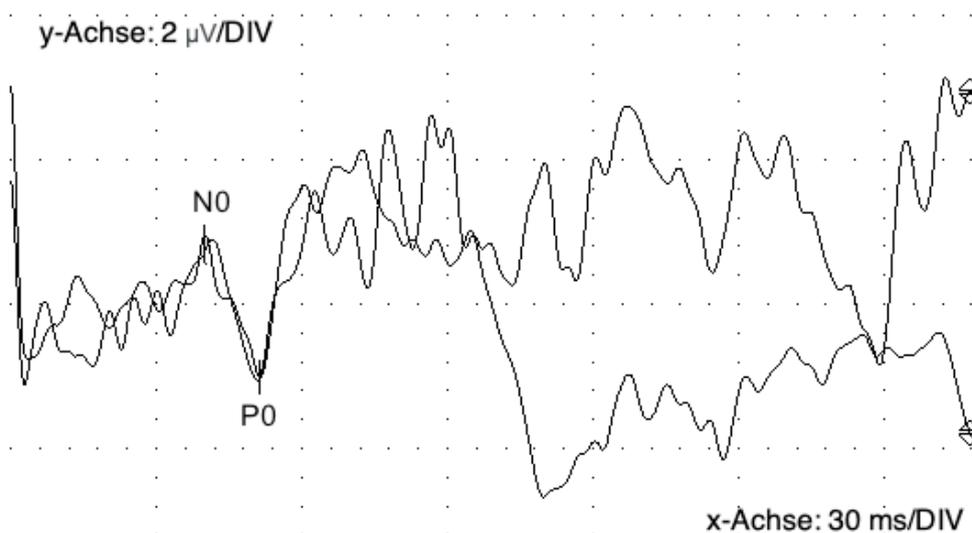
**Tabelle 19:** Anteil normaler und pathologischer kortikaler SEP, sowie Abbrüche (Angabe in absoluten Zahlen und prozentual) bei 35 Pat. mit IPS

### 3.2.2 Distale elektrische SEP Kurvenverlauf

Die distalen elektrischen SEP von N. plantaris medialis und N. peroneus profundus zeigten regelhaft einen typischen Potentialverlauf. Abbildung 15 und Abbildung 16 zeigen exemplarisch die über (Cz') abgeleiteten kortikalen Antwortkurven mit initial negativem Peak (N0) und darauffolgendem positivem Peak (P0).



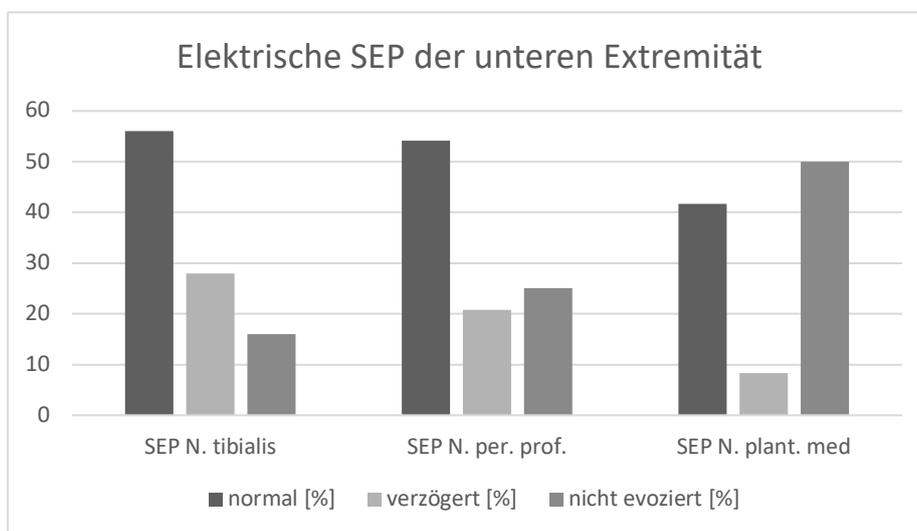
**Abbildung 15:** Kortikales SEP des N. peroneus profundus eines 59-jährigen Probanden (Körpergröße 182cm); N0 43,3 ms , P0 53,9 ms; Skalierung: x-Achse 20 ms/DIV, y-Achse 1 µV/DIV



**Abbildung 16:** Kortikales SEP des N. plantaris medialis einer 65-jährigen Probandin (Körpergröße 163 cm); N0 41,0 ms , P0 50,5 ms; Skalierung: x-Achse 30 ms/DIV, y-Achse 2 µV/DIV

### Registrierung

Abbildung 17 zeigt die Anteile normaler, verzögerter und nicht evozierter kortikaler SEP von N. peroneus profundus, N. plantaris medialis, sowie des N. tibialis. Das Auftreten von Normalbefunden der elektrischen Stimulation des N. peroneus profundus ist mit einem Anteil von 54,1 Prozent vergleichbar mit der des Tibialis-SEP mit einem Anteil von 56% normwertiger Befunde. Das SEP des N. plantaris medialis erzeugte mit einem Anteil von nur 41,7% normwertiger Befunde unter den elektrischen Messungen die meisten pathologischen Befunde.



**Abbildung 17:** Vergleich der elektrischen SEP an der unteren Extremität. Angabe normaler, verzögerter und nicht evozierter Anteile in Prozent.

Die Messungen mussten bei einem Probanden schmerzbedingt abgebrochen werden. 9 Abbrüche waren auf mess-technische Gründe zurückzuführen. In diese Kategorie zählten auch Überlagerungen durch zu starken Tremor, die eine Abgrenzung des kortikalen Antwortpotentials aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnissen unmöglich machten.

	SEP N. per. prof.	SEP. N. plant. med.
Anzahl gesamt	34	34
Vollständige Messungen (=100%)	24	24
Kortikales SEP normal	13 (54,1%)	10 (41,7%)
Kortikales SEP verzögert	5 (20,8%)	2 (8,3%)
Kortikales SEP ausgefallen	6 (25,1%)	12 (50%)
Abbruch wegen Schmerz	1	1
Abbruch aus tech. Gründen	9	9

**Tabelle 20:** Anteil normaler und pathologischer kortikaler SEP, sowie Abbrüche (Angabe in absoluten Zahlen und prozentual)

Bei 14 Probanden war ein normwertiges Tibialis-SEP ableitbar. Diese Gruppe von 14 Probanden mit normwertiger Routineelektrophysiologie wurde hinsichtlich der Ausfallsraten der distal elektrischen SEP näher untersucht. Tabelle 21 zeigt die Anteile pathologischer Befunde dieses Kollektives. Es fiel auf, dass trotz normwertigen Tibialis-SEP bei 57,2% der Probanden das distal-elektrische SEP verzögert oder ausgefallen war.

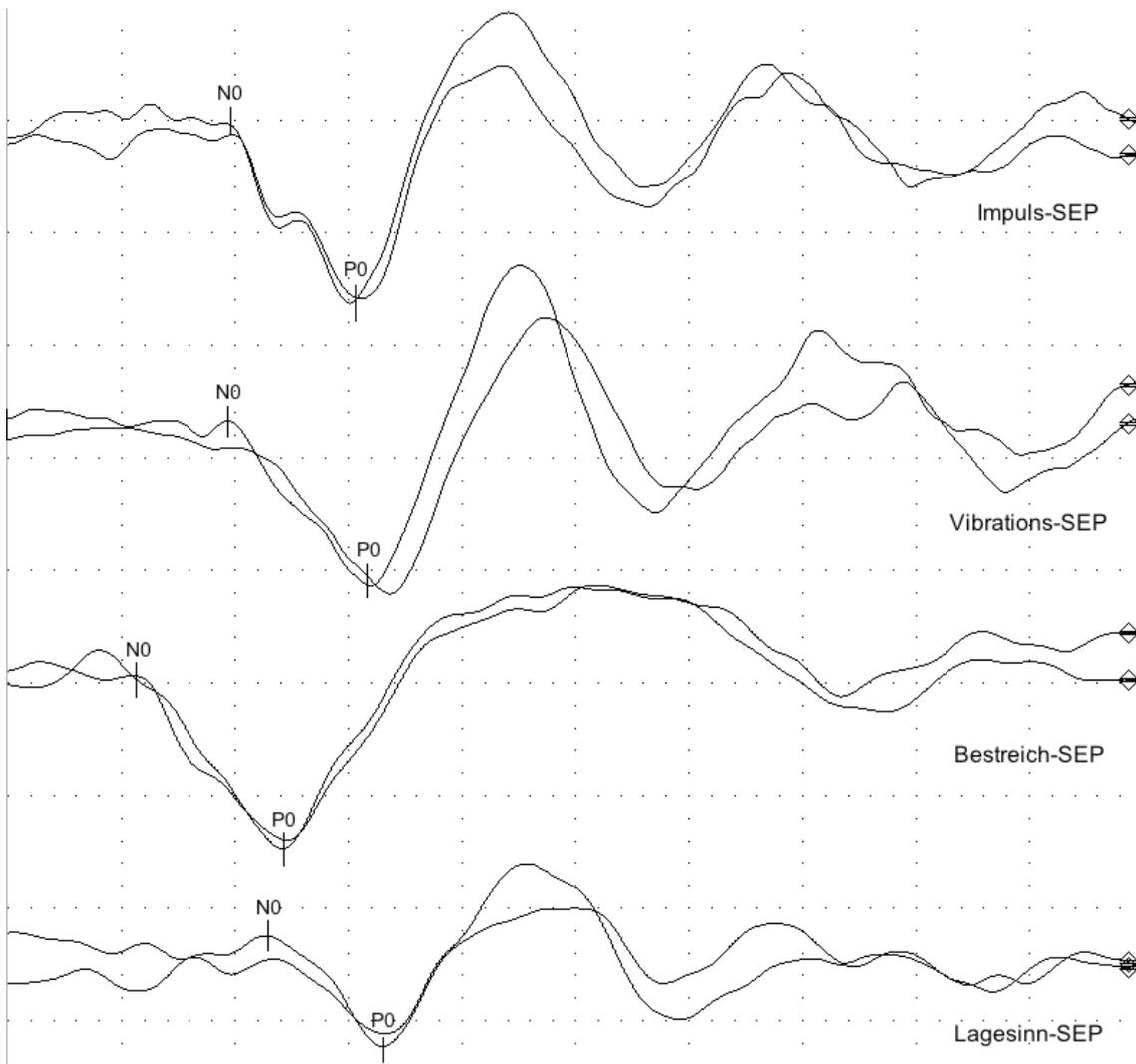
Stimulation	N. tibialis elektrisch	N. per. prof. elektrisch	N. plant. med. elektrisch
Anzahl	14	14	14
Kortikales SEP normal	14 (100%)	6 (42,8%)	6 (42,8%)
Kortikales SEP verzögert	0	4 (28,6%)	2 (14,4%)
Kortikales SEP ausgefallen	0	4 (28,6%)	6 (42,8%)
Abbrüche	0	0	0

**Tabelle 21:** Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP der Nn. per. prof. und Nn. plant. med. bei Probanden mit normwertigem Tibialis-SEP

### 3.3 Mechanische SEP von Daumen und Großzehe

Kurvenverlauf:

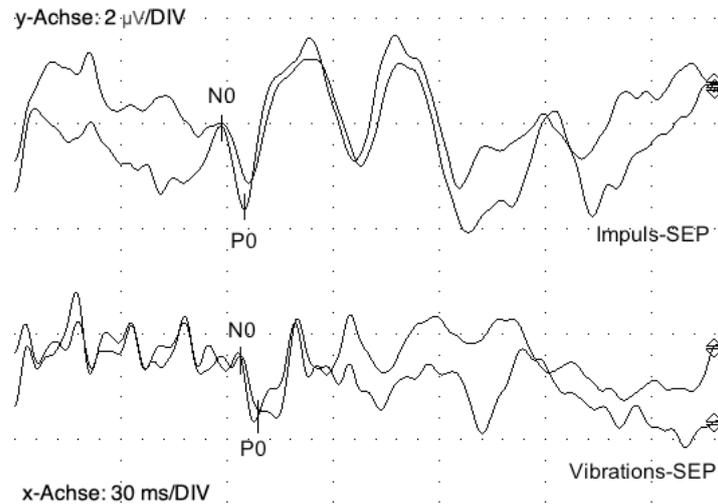
Die mechanisch evozierten Potentiale durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung am Daumen ähnelten in ihrem Potentialverlauf optisch weitestgehend dem elektrischen Medianus-SEP mit anfänglichen negativem Peak und M-Konfiguration. Die Potentiale ließen sich, sofern sie evozierbar waren, gut abgrenzen und die Markersetzung gestaltete sich problemlos.



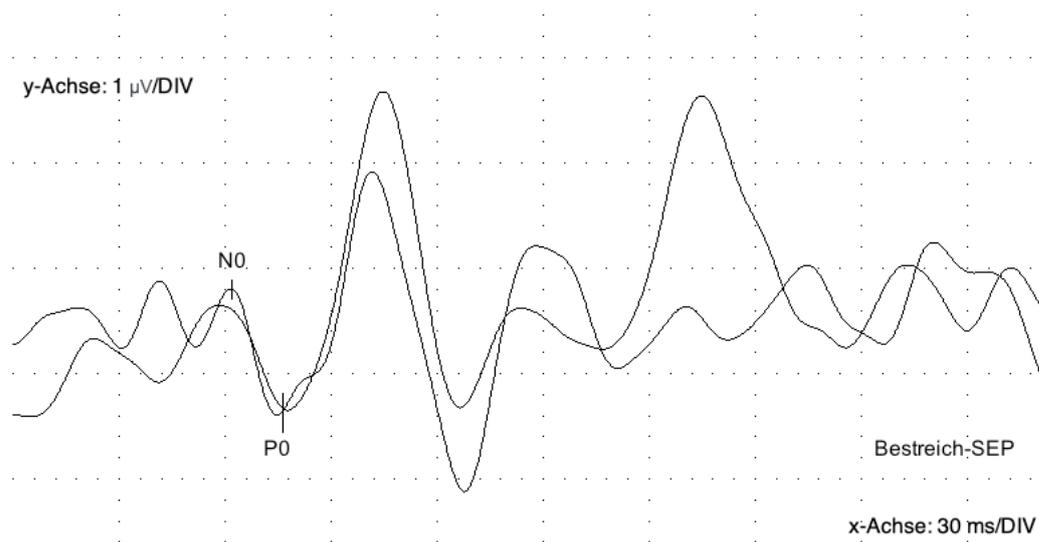
**Abbildung 18:** Kortal abgeleitete MSEP nach Stimulation am Daumen einer 69-jährigen Probandin (Körpergröße 172 cm); Skalierung: x-Achse 80 ms/DIV, y-Achse 5  $\mu$ V/DIV.

Die mechanische Stimulation durch die Reizarten Impuls, Vibration und Bestreichen an der Großzehe erzeugte ähnliche Potentialverläufe wie das

elektrische Tibialis-SEP. Sofern ein Potential abgrenzbar war, gestaltete sich die Markersetzung ebenfalls problemlos.



**Abbildung 19:** Kortikal abgeleitete MSEP nach mechanischer Stimulation an der Großzehe einer 65-jährigen Probandin (Körpergröße 163cm); Skalierung: x-Achse 30 ms/DIV, y-Achse 2 µV/DIV.

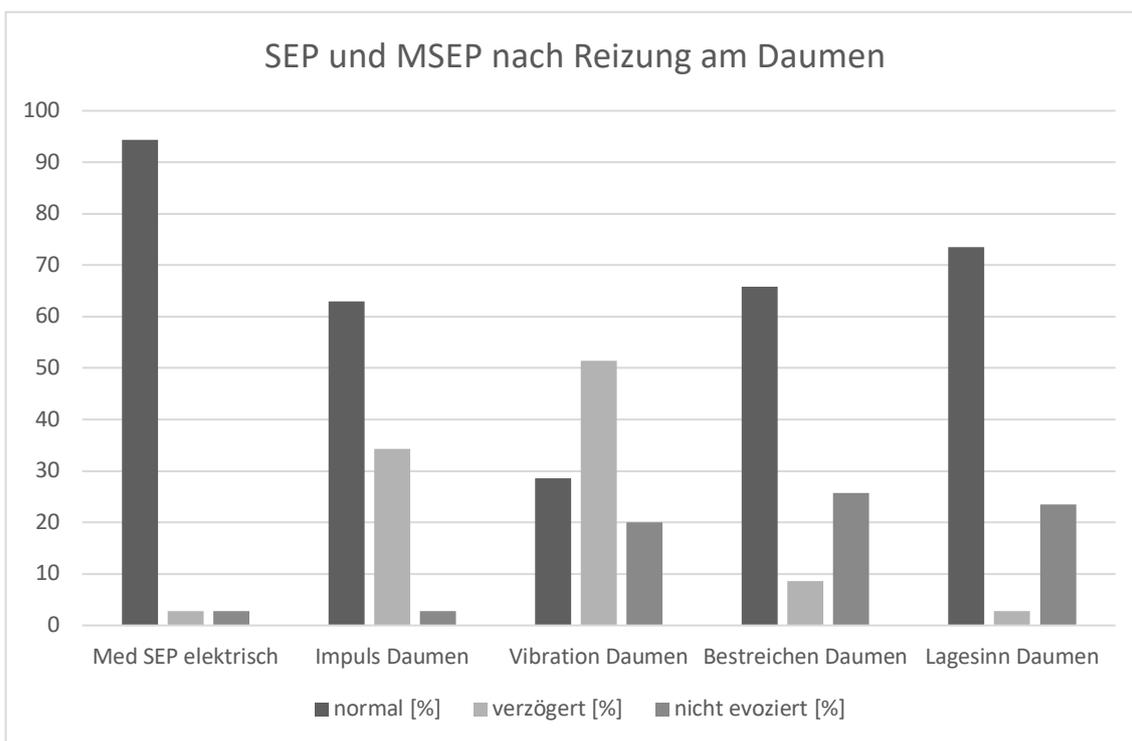


**Abbildung 20:** Kortikal abgeleitete MSEP nach mechanischer Stimulation an der Großzehe eines 71-jährigen Probanden (Körpergröße 180cm); Skalierung: x-Achse 30 ms/DIV, y-Achse 1 µV/DIV.

### Registrierung

- Daumen

Für die MSEP wurden als kortikale Marker in dieser Arbeit N0 und P0 für die Reizmodalitäten Impuls, Vibration und Bestreichen verwendet. Die Marker der passiven Lageänderung waren N0<sub>1</sub>, P0<sub>1</sub>, N0<sub>2</sub> und P0<sub>2</sub>. Zur Beurteilung der Latenzzeiten und Amplituden wurden laborspezifische Normwerte verwendet. Im Vergleich zum elektrischen Medianus-SEP erzeugten die mechanischen Reizungen durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung deutlich mehr pathologische Befunde (siehe Abbildung 21). Von den mechanischen Reizmodalitäten hatte die Vibrationsreizung die höchste Sensitivität von 71,4% für die obere Extremität und 73,9% für die untere Extremität.



**Abbildung 21:** Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP des elektrischen Medianus-SEP im Vergleich zu den mechanischen Stimulationen durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung am Daumen.

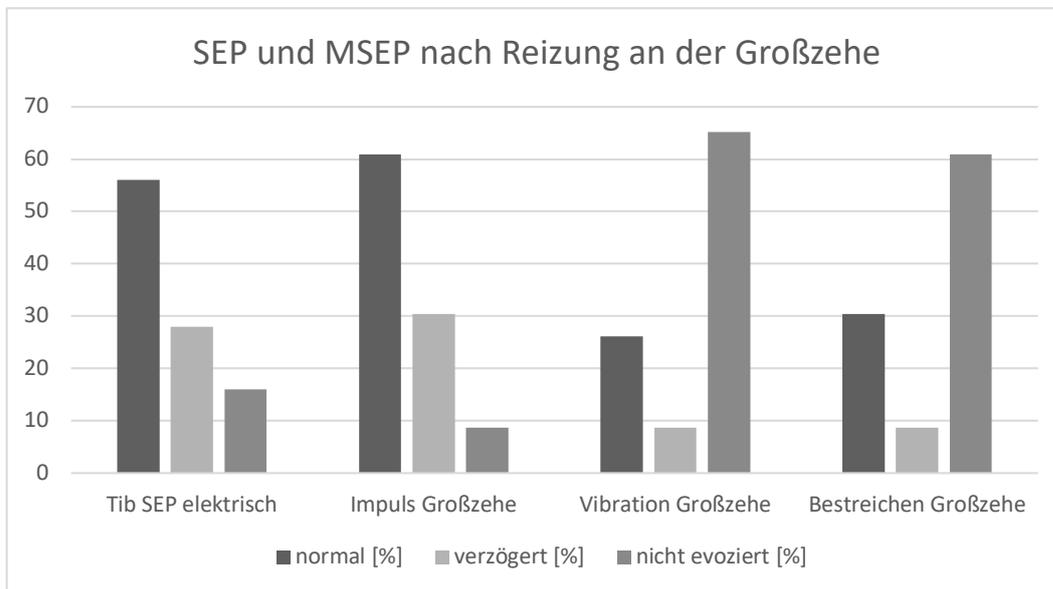
Von den mechanischen Messungen am Daumen musste lediglich die Stimulation durch passive Lageänderung bei einem Probanden aus technischen Gründen abgebrochen werden, alle anderen Messungen konnten problemlos durchgeführt werden (siehe Tabelle 22). Insbesondere wurde von keinem der Probanden während der Messungen Schmerzen oder ähnliches berichtet.

	Medianus-SEP	Impuls-Daumen	Vibration Daumen	Bestreichen-Daumen	Lagesinn-Daumen
Anzahl	35	35	35	35	35
Vollständige Messungen (=100%)	34	35	35	35	34
SEP normal	32 (94,1)	22 (62,9%)	10 (28,6%)	23 (65,8%)	25 (73,5%)
SEP verzögert	1 (2,8%)	12 (34,3%)	18 (51,4%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)
SEP ausgefallen	1 (2,8%)	1 (2,8%)	7 (20%)	9 (25,7%)	8 (23,5%)
Abbruch wegen Schmerz	1	0	0	0	0
Abbruch aus tech. Gründen	0	0	0	0	1

**Tabelle 22:** Übersicht über alle durchgeführten Messungen der oberen Extremität; Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP von N. medianus, sowie der MSEP durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung, sowie Abbruchraten aller Messungen der oberen Extremität

- Großzehe

Die kortikalen Marker der MSEP an der unteren Extremität waren N0 und P0. Maßgebend waren die laborspezifischen Normwerte (siehe 2.3.4). Im Vergleich zum elektrischen Tibialis-SEP (56% Normalbefunde) zeigte lediglich die Reizung durch mechanischen Impuls an der Großzehe mehr normale Befunde (60,9%). Die Reizmodalitäten Vibration und Bestreichen hatten einen deutlich niedrigeren Anteil normaler Befunde.



**Abbildung 22:** Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP des elektrischen Tibialis-SEP im Vergleich zu den mechanischen Stimulationen durch Impuls, Vibration und Bestreichen an der Großzehe

Im Gegensatz zur elektrischen Messung des Tibialis-SEP mussten die mechanischen Messungen bei keinem Probanden schmerzbedingt abgebrochen werden. Bei allen drei Reizmodalitäten Impuls, Vibration und Bestreichen waren 10 mess-technische Abbrüche zu verzeichnen. Diese waren analog zu den distal-elektrischen Messungen meist durch zu starken Tremor bedingt, der eine Abgrenzung des Potentials aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses unmöglich machte.

	Tibialis-SEP	Impuls- Großzehe	Vibration- Großzehe	Bestreichen- Großzehe
Anzahl	31	33	33	33
Vollständige Messungen (=100%)	25	23	23	23
SEP normal	14 (56%)	14 (60,9%)	6 (26,1%)	7 (30,4%)
SEP verzögert	7 (28%)	7 (30,4%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)
SEP ausgefallen	4 (16%)	2 (8,7%)	15 (65,2%)	14 (60,9%)
Abbruch wegen Schmerz	1	0	0	0
Abbruch aus tech. Gründen	5	10	10	10

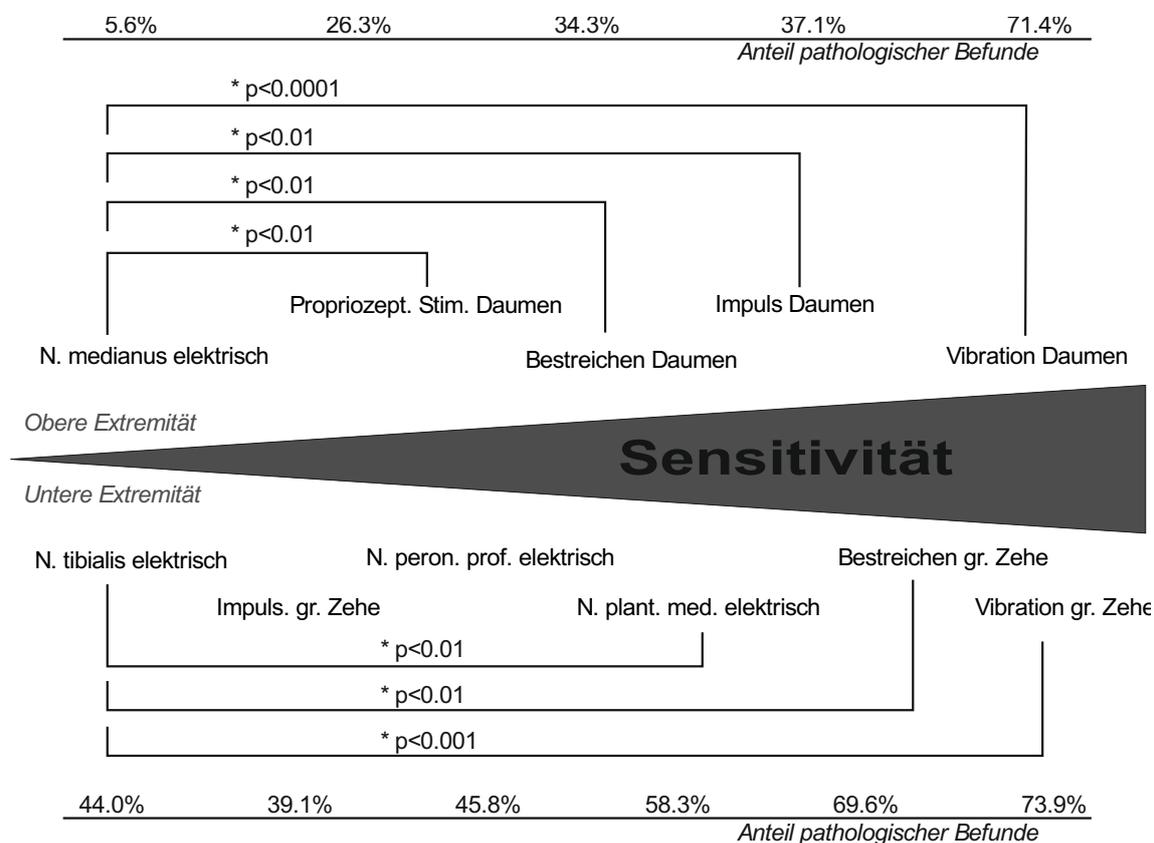
**Tabelle 23:** Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP des N. tibialis, sowie der MEP durch Impuls, Vibration und Bestreichen, sowie Abbruchraten aller Messungen

### 3.4 Sensitivität der Messmodalitäten

Die distal-elektrischen Messungen von N. per. prof. und N. plant. med., sowie die mechanischen Messungen durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung wurden hinsichtlich ihrer Sensitivität im Vergleich zu den in der klinischen Routine etablierten elektrischen Messungen von Medianus- bzw. Tibialis-SEP untersucht. Auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  wurden die p-Werte der jeweils zu vergleichenden Untersuchung für obere und untere Extremität gebildet.

An der oberen Extremität zeigte sich für alle mechanischen Messungen eine signifikant höhere Sensitivität im Vergleich zur etablierten Medianus-SEP-Ableitung (siehe Abbildung 23). Von den mechanischen SEP an der oberen Extremität hatte die Stimulation durch Vibration die höchste Sensitivität und erzeugte die meisten pathologischen Befunde. Es folgten Impulsstimulation, Stimulation durch Bestreichen und Stimulation durch passive Lageänderung in absteigender Reihenfolge.

An der unteren Extremität konnte für die distal elektrische Reizung des N. per. prof., sowie für die Stimulation durch mechanischen Impuls keine signifikant höhere Sensitivität im Vergleich zum elektrischen Tibialis-SEP gezeigt werden. Für die MEP durch Vibration und durch Bestreichen, sowie für die distal-elektrische Reizung des N. plant. med. zeigte sich eine signifikant höhere Sensitivität im Vergleich zur Routinediagnostik. Analog zur Stimulation an der oberen Extremität hatte an der unteren Extremität die Stimulation durch Vibration die beste Sensitivität, gefolgt von der Stimulation durch Bestreichen und der elektrischen Reizung des N. plant. med.



**Abbildung 23:** Sensitivität der distal elektrischen SEP des N. per. prof. und N. plant. med., sowie der mechanischen SEP durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung im Vergleich zum elektrischen SEP von N. medianus bzw. N. tibialis

### 3.5 Unterschiede nach klinischen Gesichtspunkten

#### 3.5.1 Gruppenbildung

Das Kollektiv der Parkinsonpatienten wurde nach klinischen Gesichtspunkten in verschiedene Gruppen eingeteilt und das Auftreten pathologischer Befunde innerhalb dieser Gruppen näher untersucht. Folgende Gruppen wurden gebildet:

- Einteilung nach Parkinsontyp:  
Die Einteilung nach Parkinsontyp erfolgte nach der gängigen Einteilung des IPS in akinetisch-rigiden Typ, Äquivalenztyp und Tremor-dominanten Typ.
- Einteilung nach Hoehn und Yahr Stadium:  
Zur Vereinfachung wurden die Stadien 1 und 1,5, sowie 2 und 2,5 jeweils in Stadium 1 bzw. 2 zusammengefasst. Patienten mit Stadium 4 oder 5 wurden nicht eingeschlossen.
- Einteilung nach Vibrationsminderung:  
Je nach Ergebnis im Stimmgabeltest nach Rydel-Seiffer erfolgte die Einteilung in leichte Vibrationsminderung (6/8 bis 8/8), mittlere Vibrationsminderung (3/8 bis 5/8) und schwere Vibrationsminderung (0/8 bis 2/8).

#### 3.5.2 Parkinsontyp

Tabelle 24 zeigt die Verteilung der 35 Probanden auf die unterschiedlichen Parkinsontypen.

Parkinsontyp	Anzahl
<i>Akinetisch-rigider Typ</i>	17 (48,6%)
<i>Äquivalenztyp</i>	16 (45,7%)
<i>Tremor-dominanter Typ</i>	2 (5,7%)

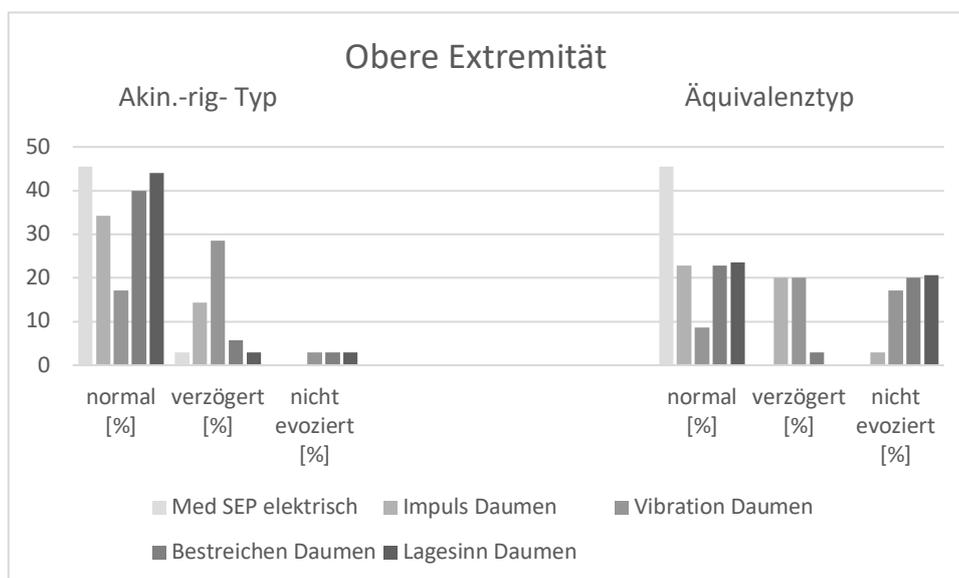
**Tabelle 24:** Verteilung der 35 Probanden auf die 3 unterschiedlichen Typen des IPS  
(Angabe in absoluten Zahlen und prozentual)

Aufgrund der mess-technischen Schwierigkeiten bei Probanden mit Tremor-dominantem Typ wurden v.a. Probanden mit akinetisch-rigidem Typ und

Äquivalenztyp eingeschlossen, sodass sich der Vergleich im Folgenden auf diese beiden Parkinsonstypen beschränkt.

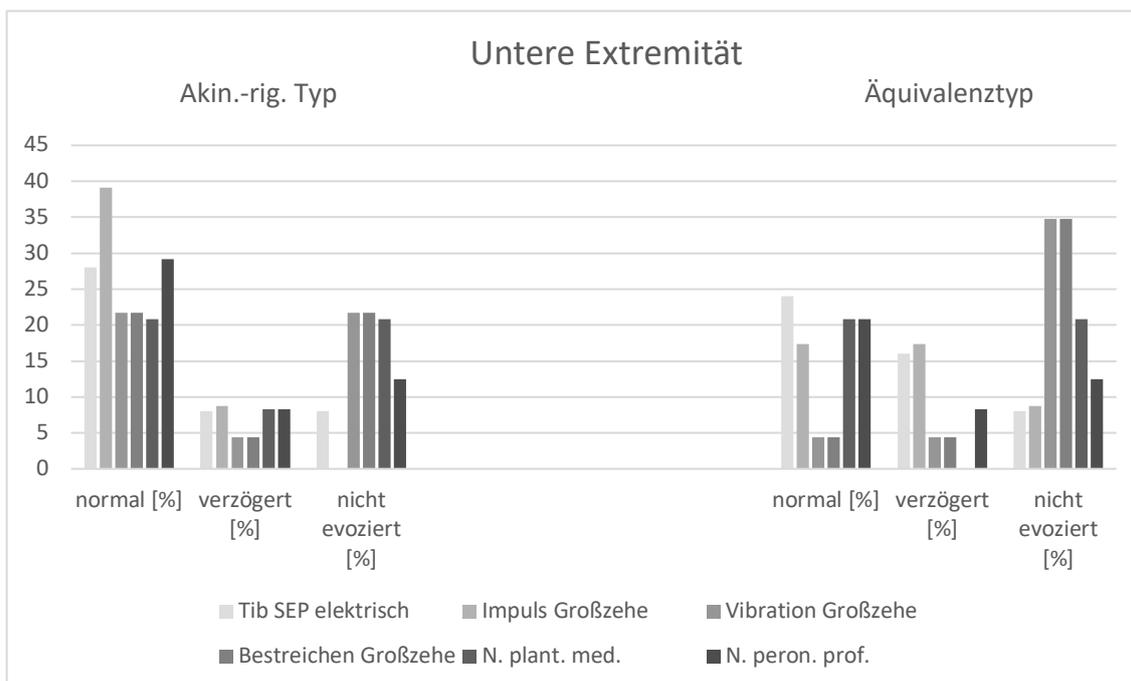
An der oberen Extremität zeigte sich für alle MSEPs ein vermehrtes Auftreten von pathologischen Befunden bei Probanden mit Äquivalenztyp im Vergleich zur Gruppe mit akinetisch-rigidem Typ.

Für die mechanischen Stimulationen durch Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung war dieser Unterschied signifikant (Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ).



**Abbildung 24:** Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP durch elektrische Reizung des N. medialis mittels Impuls, Vibration und Bestreichen an der oberen Extremität bei Probanden mit akinetisch-rigidem und Äquivalenztyp (obige Angaben in Prozent auf Gesamtkollektiv gerechnet).

An der unteren Extremität hatten die Probanden mit Äquivalenztyp bei allen durchgeführten Untersuchungen, bis auf die distal elektrische Stimulation des N. plant. med., einen höheren Anteil an verzögerten oder ausgefallenen kortikalen SEP. Bei der Impulsstimulation an der Großzehe war dieser Unterschied signifikant.



**Abbildung 25:** Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP durch elektrische Reizung des N. tibialis, distal elektrische Stimulation des N. per. prof. und N. plant. med. sowie durch mechanische Stimulation mittels Impuls, Vibration und Bestreichen an der unteren Extremität bei Probanden mit akinetisch-rigidem Typ und Äquivalenztyp (obige Angaben in Prozent auf Gesamtkollektiv gerechnet).

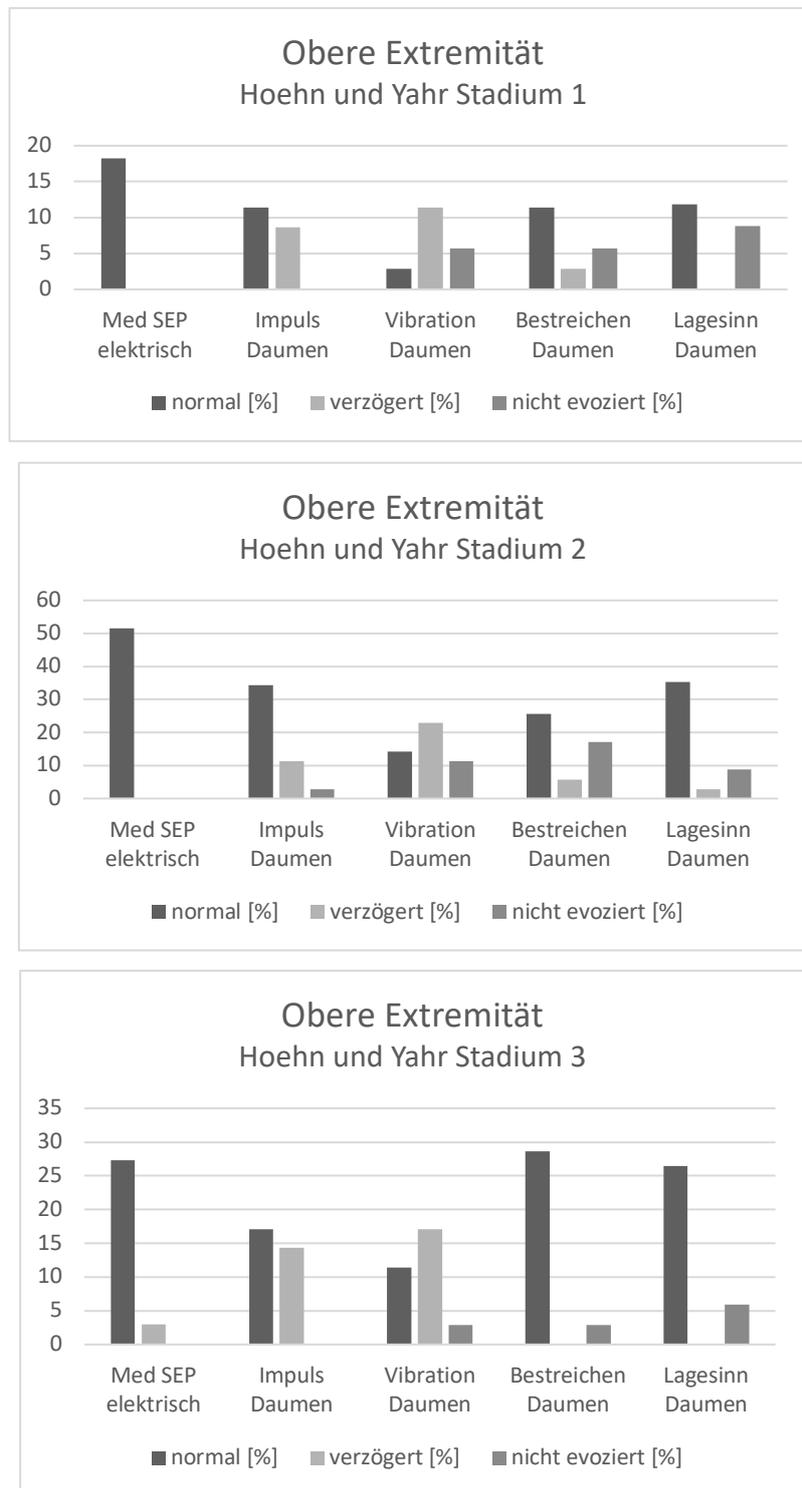
### 3.5.3 Hoehn und Yahr Stadium

Bei etwa der Hälfte der Probanden lag zum Untersuchungszeitpunkt ein Hoehn und Yahr Stadium 2 oder 2,5 vor, 31,4% der Testpersonen befanden sich im Stadium 3 und bei 20% lag Stadium 1 oder 1,5 vor (Tabelle 25).

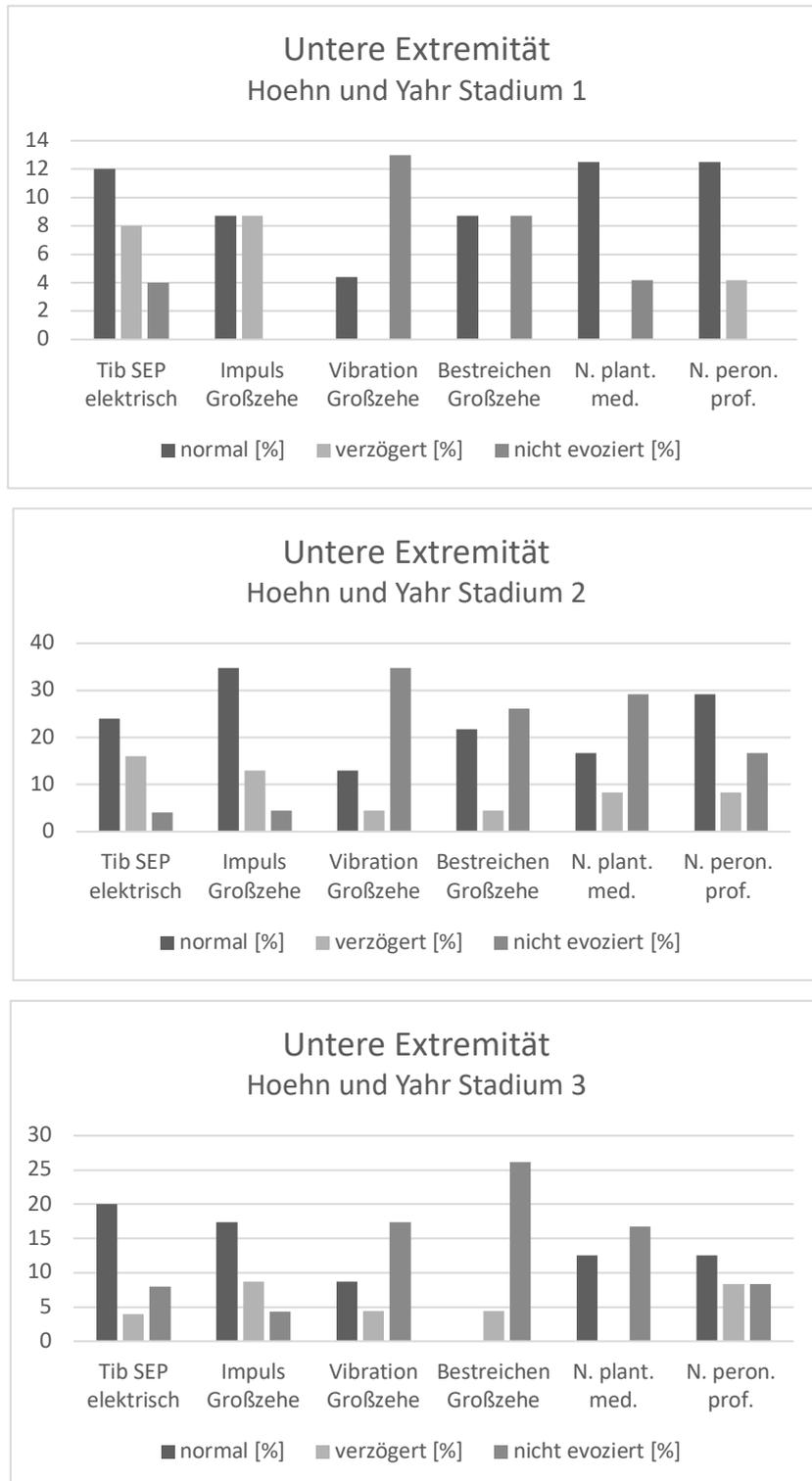
Hoehn & Yahr Stadium	Anzahl n
Stadium 1 und 1,5	7 (20%)
Stadium 2 und 2,5	17 (48,6%)
Stadium 3	11 (31,4%)

**Tabelle 25:** Verteilung der 35 Probanden auf die Hoehn und Yahr Stadien (Angabe in absoluten Zahlen und in Prozent)

An der oberen Extremität fiel auf, dass trotz fortgeschrittenen Hoehn und Yahr Stadiums das elektrische Medianus-SEP nicht wesentlich mehr pathologische Befunde erzeugte. Im Gegensatz dazu erzeugten alle mechanischen SEP bereits in frühen, wie auch in fortgeschritteneren Krankheitsstadien, pathologische Werte. Die Stimulation durch Vibration zeigte in allen Stadien die meisten pathologischen Befunde (siehe Abbildung 26).



**Abbildung 26:** Übersicht über die Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, sowie nach Stimulation durch mechanischen Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung abhängig vom Hoehn und Yahr Stadium an der oberen Extremität



**Abbildung 27:** Übersicht über die Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, N. per. prof. und N. plant med., sowie nach Stimulation durch mechanischen Impuls, Vibration und Bestreichen abhängig vom Hoehn und Yahr Stadium an der unteren Extremität

An der unteren Extremität war mit fortschreitendem Hoehn und Jahr Stadium kein vermehrtes Auftreten pathologischer Befunde beim Tibialis-SEP festzustellen. Bei der distal elektrischen Reizung des N. per. prof. und N. plant. med. hingegen zeigte sich ein Anstieg pathologischer Befunde in höheren Hoehn und Jahr Stadien, der jedoch auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  nicht signifikant war.

Die mechanischen SEP erzeugten an der unteren Extremität in allen Hoehn und Jahr Stadien eine vergleichbare Häufigkeit pathologischer Befunde (siehe Abbildung 27).

### 3.5.4 Vibrationsminderung

Bei der Testung des Vibrationsempfindens am Daumengrundgelenk mittels Vibrationsgabel nach Rydel-Seiffer lag bei allen Probanden ein Vibrationsempfinden zwischen 6/8 und 8/8 vor, sodass die folgende Unterscheidung nach Vibrationsminderung sich ausschließlich auf die untere Extremität bezieht. Die Ergebnisse des Stimmgabeltestes der unteren Extremität sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

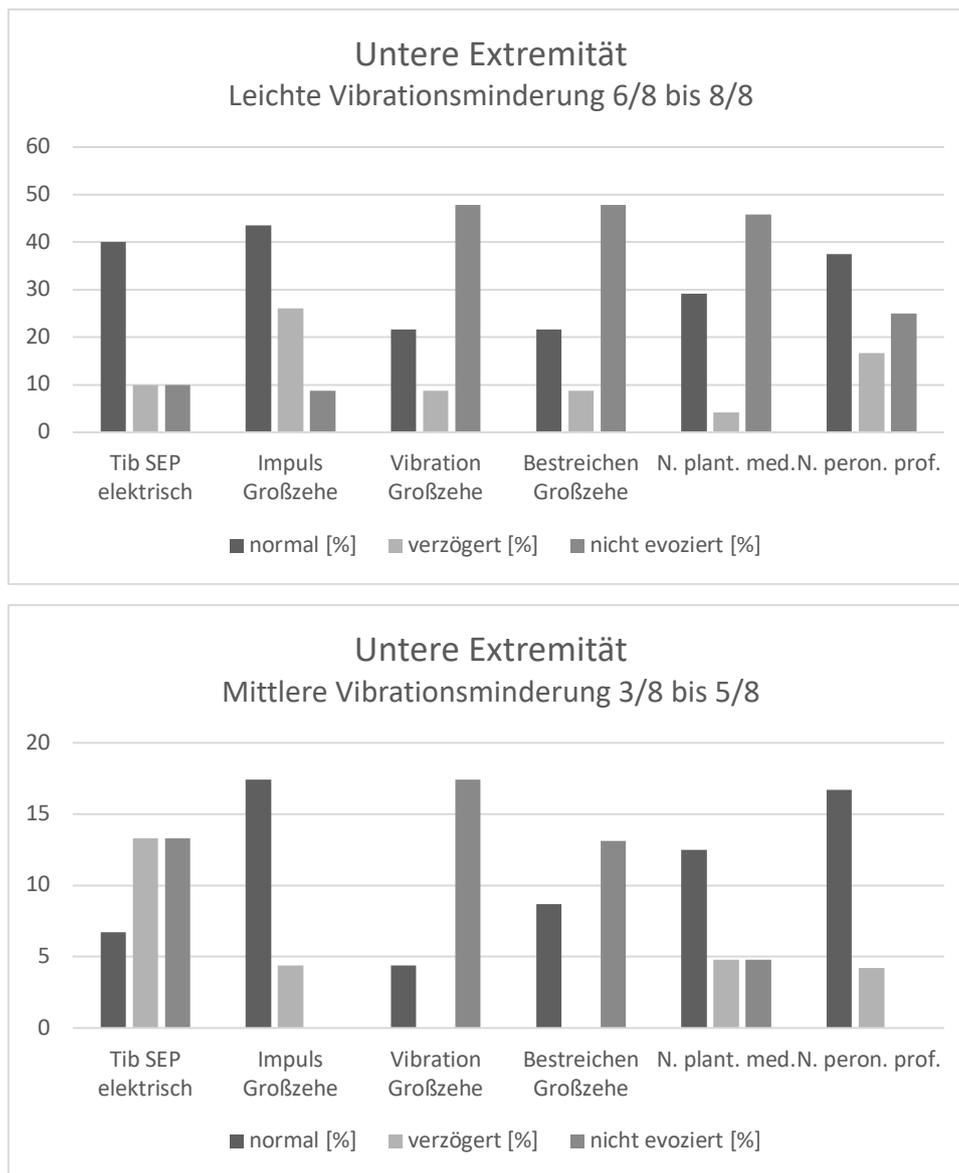
Da bei nur zwei Probanden eine schwere Vibrationsminderung von 0/8 bis 2/8 vorlag wurde aufgrund der kleinen Stichprobe diese Gruppe vom Vergleich ausgeschlossen.

Vibrationsminderung	Anzahl
6/8 bis 8/8	21
3/8 bis 5/8	12
0/8 bis 2/8	2

**Tabelle 26:** Verteilung der 35 Probanden nach Vibrationsminderung an der unteren Extremität

Das elektrische Tibialis-SEP erzeugte bei Probanden mit leichter Vibrationsminderung 25,1% pathologische Befunde. Deutlich mehr pathologische Befunde bei leichter Vibrationsminderung fanden sich bei distal elektrischer Stimulation des N. per. prof. (50%) und des N. plant. med. (61,2%),

sowie bei der Stimulation durch mechanischen Impuls (41,2%), Vibration (70,6%) und Bestreichen (70,6%). Bei höhergradiger Vibrationsminderung stieg auch die Sensitivität des Tibialis-SEP und der Anteil pathologischer Werte erhöhte sich auf 71,5% und lag damit in etwa auf dem gleichen Niveau wie die distal elektrischen - und die mechanischen SEP (siehe Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Übersicht über die Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, N. per. prof. und N. plant med., sowie nach Stimulation durch mechanischen Impuls, Vibration und Bestreichen abhängig von der Vibrationsminderung an der unteren Extremität

## **4 DISKUSSION**

### **4.1 Probanden und Methode**

Die Untersuchungen für die insgesamt 72 Probanden liefen nach jeweils festgelegtem Protokoll (siehe Material und Methoden) und wurden in denselben Räumlichkeiten, mit denselben Geräten unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Die Markersetzung im Zeit-Amplituden-Diagramm erfolgte ausschließlich durch einen elektrophysiologisch erfahrenen Arzt (Dr. med. Christian Frischholz).

Bezüglich der Amplituden wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichungen der einzelnen Messungen errechnet, zusätzlich die 5 und 10 % Perzentilen, sowie die 90 und 95 % Perzentilen angegeben, um eine Einordnung des Wertes zu ermöglichen. Nach gängiger Konvention ergeben sich aus den Amplituden der elektrophysiologischen Messung nur Konsequenzen bei einer Abweichung im Seitenvergleich von  $> 60\%$  (Lowitzsch 2000). Für die hier vorliegende Arbeit waren die absoluten Amplituden – bei guter Abgrenzbarkeit des Potentials – nicht relevant für die Auswertung. Von Interesse waren vielmehr die Anteile an verlängerten Potentiallatenzen oder ausgefallener Potentialkomplexe.

#### Normwertstudie

Das Probandenkollektiv für die propriozeptive Stimulation bestand aus 37 Personen, davon waren 21 männlich und 16 weiblich. Alle Teilnehmer durchliefen dieselben Voruntersuchungen bestehend aus Anamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung und elektrophysiologischer Untersuchung (Neurographie und Medianus-SEP). Durch die strengen Ein- und Ausschlusskriterien konnte sichergestellt werden, dass keine Probanden mit relevanten Vorerkrankungen eingeschlossen wurden. Innerhalb des Kollektivs wurde darauf geachtet, dass eine große Varianz der möglichen Einflussvariablen Alter und Körpergröße gegeben ist. Bezüglich der beiden Größen ergab sich folgende Statistik: Körpergröße  $174,8 \text{ cm} \pm 8,2 \text{ cm}$  (MW  $\pm$  SW), Alter  $41,8 \text{ Jahre} \pm 14,5 \text{ Jahre}$  (MW  $\pm$  SW). Vorab wurden Altersgruppen á 10 Jahre gebildet und

aus jeder Gruppe entsprechende Teilnehmer rekrutiert. Dadurch wurde sichergestellt, dass die ermittelten Normwerte einem Querschnitt der Bevölkerung entsprechen und nicht spezifisch für eine Altersgruppe gelten.

Bei den Untersuchungen handelte es sich um objektive Testverfahren, die eine gemittelte, kortikale Reizantwort abbildeten und somit nicht auf die subjektive Äußerung der Teilnehmer angewiesen waren. Beabsichtigte oder unbeabsichtigte Falschangaben von Probanden waren somit testphysiologisch ausgeschlossen.

### Parkinsonkollektiv

Insgesamt wurden 35 Patienten mit Diagnose IPS untersucht. Das Geschlechterverhältnis war mit 17 Männern zu 18 Frauen ausgeglichen. Die Teilnehmer durchliefen oben aufgeführte Voruntersuchungen (Anamnese, klinisch-neurolog. Untersuchung, elektrophysiologische Tests), um bestehende Läsionen des sensiblen Systems auszuschließen. Die Rekrutierung erfolgte nur bei Vorliegen einer *sicheren* Diagnose IPS anhand der oben erläuterten Diagnosekriterien. Hinweise auf das Vorliegen eines atypischen Parkinsonsyndroms waren ein Ausschlusskriterium. Aufgrund der hohen Rate (25 %) von fälschlicherweise diagnostiziertem MP an post mortem Untersuchungen (Hughes, Daniel et al. 1992), kann ein versehentlicher Studieneinschluss eines oder mehrerer Probanden mit einer Diagnose anders als IPS trotz aller Sorgsampflichten nicht völlig ausgeschlossen werden. Jedoch lag bei 80% der Probanden zum Untersuchungszeitpunkt ein Hoehn und Yahr Stadium 2 oder höher vor. Da die Diagnosesicherheit bei MP mit der Erkrankungsdauer stetig zunimmt kann somit von einer hohen Rate an richtig diagnostizierten Studienteilnehmern ausgegangen werden (Rizzo, Copetti et al. 2016).

Im frühen Studienverlauf zeigten sich bereits messtechnische Schwierigkeiten bei Patienten mit Tremordominanztyp, da v.a. die genaue Fingerpositionierung bei der Berührungstimulation durch den Tremor nahezu unmöglich war. Wenn der Finger nicht selbstständig im Prisma fixiert blieb führte das zur Entkoppelung von tatsächlichem Reiz und Triggerung des Messsystems durch den Stimulator,

sodass keine reproduzierbaren, kortikalen Antworten abgrenzbar waren. Eine Fixierung des Fingers z.B. mit Gummibändern würde durch den Tremor zu Miterregung von Muskelspindelafferenzen führen und würde ebenfalls die Messung verfälschen. Somit beschränkten sich die weiteren Messungen auf Probanden mit akinetisch-rigidem und Äquivalenztyp. Ein allenfalls leichtgradiger Tremor in diesem Kollektiv war durch gute Entspannung (Lagerung, Musik) der Probanden meist vollständig unterdrückbar, sodass sich keine Beeinflussung der Messungen ergab.

Es bleibt festzuhalten, dass die mechanischen Messungen bei starkem Tremor zu falschen Ergebnissen führen und sich für dieses Kollektiv nicht eignen.

### **4.2 Normwerterfassung für die propriozeptive Stimulation**

Bei allen 37 Messungen war ein typisches M-förmiges Potential mit initial negativem Ausschlag abgrenzbar. Kortikaler Marker mit geringster Steuung war  $N0_1$  für den ersten Potentialkomplex mit einer mittleren Latenz von 45,0 ms nach Beginn der Stimulation. Lediglich bei 26 Probanden ließ sich ein zweiter Potentialkomplex mit dem Marker  $N0_2$  registrieren. Das Auftreten von  $N0_2$  war unabhängig von den Einflussfaktoren Alter, Körpergröße und Geschlecht.

Die mittlere Latenz von  $N0_2$  betrug 482,2 ms. Der Lagesinnstimulator arbeitete mit einer Erregungsfrequenz von 43 Umläufen pro Minute. Ein kompletter Umlauf, in dem der Daumen des Probanden um maximal 2,8 cm von der Grundplatte angehoben wurde mit einem Winkel im Daumengrundgelenk von  $24^\circ$  und schließlich wieder in die Ausgangsposition zurückkehrte, dauerte somit 1,4 Sekunden. Bauartbedingt fand die Daumenauslenkung innerhalb der ersten Hälfte eines Umlaufs statt, also lediglich 700 ms lange. Die restliche Zeit brauchte der Stimulator um wieder in Ausgangsposition zurückzukehren. Somit fallen die ersten 350 ms in die initiale Auslenkung des Daumens nach oben, die Zeitspanne von 351 ms bis 750 ms in die Abwärtsbewegung des Daumens zurück zur Ausgangslage. Von 751 ms bis 1400 ms fand keine Auslenkung statt und der Stimulator kehrte in seine Ausgangslage zurück.

Auffallend waren v.a. zwei Dinge: Zum einen die 30%ige Ausfallsrate des zweiten Potentialkomplexes und zum anderen die längere Latenz von  $N0_2$  im Bezug zum

Reizbeginn. Die Auslenkung nach oben begann bei 0 ms und stellte den Reizbeginn für  $N0_1$  dar, somit war durchschnittlich nach 45,0 ms eine Reizantwort abzugrenzen. Angenommen die Abwärtsbewegung des Daumens stellt den Reizbeginn für  $N0_2$  dar, so kommt die kortikale Antwort nach durchschnittlich 131,2 ms ( $482,2 \text{ ms} - 351 \text{ ms} = 131,2 \text{ ms}$ ).

Der zweite Potentialkomplex scheint somit entweder mit vergrößerter Latenz (im Vergleich zum ersten) aufzutreten oder fällt komplett aus. Ggf. ist der propriozeptive Apparat schneller, wenn die Stimulation aus der Ruhelage erfolgt und/oder die Verarbeitung einer Richtungsänderung ist innerhalb einer fließenden Bewegung aufgrund der größeren Trägheit verlangsamt. Um diese Theorie zu stützen, wären jedoch weitere Messungen nötig, z.B. indem man das Messsystem derart verändert, dass der Daumen auf dem Prisma im  $24^\circ$  Winkel nach oben als Ausgangslage positioniert wird und die Auslenkung nach unten den Reizbeginn bei 0 ms darstellt.

Ggf. ist auch eine Miterregung von schnelleren  $A\alpha$ -Fasern von Muskelspindelafferenzen bei der Auslenkung nach oben für die geringere Latenz verantwortlich. Vergleicht man jedoch die Latenz  $N0_1$  der propriozeptiven Stimulation (Lagesinnetablierung) mit den Latenzen  $N0$  für die Impulsstimulation (39,4 ms), der Vibrationsstimulation (42,6 ms) und der Stimulation durch Berührung (46,6 ms) des Parkinsonkollektivs, so erhält man Werte auf ähnlichem Niveau. Gerade bei der Berührungsstimulation erscheint eine Miterregung von Muskelspindeln reizbedingt geradezu unmöglich. Folglich scheint für die kürzere Latenz von  $N0_1$  gegenüber  $N0_2$  eine schnelle Muskelspindelafferenz eher nicht ursächlich zu sein. Beteiligte Strukturen der propriozeptiven Verarbeitung sind neben den Muskelspindeln auch Ruffini- und Vater-Pacini-Körperchen (Cauna and Mannan 1958). Beide letztgenannten kommen in der Gelenkkapsel vor. Die Ruffini-Körperchen gehören zu den langsam adaptierenden Mechanorezeptoren (SA-II-Sensoren) (Maeda and Ohshima 1998), wohingegen die Vater-Pacini-Körperchen zu den schnell adaptierenden Rezeptoren zählen (Biswas, Manivannan et al. 2015). Beide Rezeptortypen leiten ihre Signale Richtung ZNS über  $A\beta$  Fasern. Es ist also anzunehmen, dass bei der Lagesinnstimulation, genauso wie bei den übrigen MSEPs die Reizleitung selektiv über eine

definierbare Faserqualität (A $\beta$ ) geschieht. Diese Beobachtung wurde ebenfalls von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (Pratt, Amlie et al. 1979, D. Claus 1987).

Betrachtet man die Leitungszeiten der elektrischen Medianus-SEP Messung, so ergibt sich – nach den laborspezifischen Normwerten der Uniklinik Tübingen – eine Latenz von 19,8 ms bis 23,7 ms je nach Körpergröße. Vergleicht man nun diese Latenz mit dem ermittelten Normwert der propriozeptiven Stimulation von 69,5 ms (MW  $\pm$  2,5 SD) aus der Normwertstudie, so fällt eine deutliche Latenzverlängerung auf. Dieser Unterschied hat mehrere Gründe: zu nennen sind die Miterregung von schnellen A $\alpha$ -Fasern bei der elektrischen Stimulation, der längere Nervenfaserverlauf bei weiter distal erfolgten mechanischen Reizung, Verzögerung durch die elektromechanische Kopplung des propriozeptiven Stimulators, sowie die Signaltransduktion in den Mechanorezeptoren. Die Beobachtung einer längeren SEP-Latenz nach mechanischer Stimulation im Vergleich zur elektrischen Stimulation deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Buchthal 1980, Kimura, Ishida et al. 1986, Onofrj, Basciani et al. 1990).

Für die Interpretation pathologischer Werte innerhalb der mechanischen SEPs sind v.a. *laborspezifische* Normwerte von entscheidender Bedeutung, da trotz selber äußerer Bedingungen (ruhige entspannte Lagerung des Probanden, Hauttemperatur 35°C) bauartbedingte Reizunterschiede der Mechanostimulatoren nie sicher ausgeschlossen werden können, welche zu deutlichen Latenzunterschieden führen können. Ein Vergleich absoluter Zahlen mit denen anderer Studien erscheint vor diesem Hintergrund wenig sinnvoll, daher wurde in dieser Arbeit bewusst darauf verzichtet.

### **4.3 Elektrische SEP des Parkinsonkollektives**

Folgende elektrische Messungen wurden am Parkinsonkollektiv durchgeführt: Medianus-SEP, Tibialis-SEP, sowie distal elektrische SEPs des N. plantaris medialis und N. peroneus profundus.

Betrachtet man zuerst nur die beiden erstgenannten (Medianus- und Tibialis-SEP), so fiel auf, dass bei 44% der Probanden die kortikale Antwort des Tibialis-

SEPs entweder verzögert oder ausgefallen war, wohingegen nur 5,6% pathologische Befunde bei der Medianus-Messung zu verzeichnen waren. Da eine normwertige Neurographie des N. tibialis und N. suralis ein Einschlusskriterium darstellte, kann die verzögerte Latenz des Tibialis-SEP nicht dem peripheren Nervenfaserverlauf vom Stimulationsort am Malleolus medialis bis zum Rückenmark geschuldet sein, sondern hat ihre Ursache vielmehr im ZNS, also vom jeweiligen sakralen oder lumbalen Rückenmarkssegment über die aufsteigenden Bahnen bis hin zum Kortex. Vorstellbar sind hier eine Reihe von Pathologien wie zum Beispiel Bandscheibenvorfälle, Spinalkanalstenosen oder entzündliche ZNS Erkrankungen. Diese Pathologien waren zwar, wenn bereits diagnostiziert ein Ausschlusskriterium, konnten aber dennoch nicht zu 100% ausgeschlossen werden. Um genauere Aussagen zu treffen müssten diese Probanden bzgl. Rückenmarkspathologien noch näher untersucht werden (etwa spinale Bildgebung, Liquoranalyse, etc.).

Daher erfolgte die primäre Fokussierung auf die 14 Probanden mit normwertigem Tibialis-SEP. Innerhalb dieses kleineren Kollektives zeigte sich, dass sowohl das SEP des N. plantaris medialis, als auch das SEP des N. peroneus profundus zu 57,2% pathologische Befunde, trotz optimaler Ableitbedingungen, erzeugten. Folglich kann die funktional-anatomische Korrelation dieser pathologischen Latenzverlängerung nur im distalen Nervenfaserverlauf und/oder in der Signaltransduktion am distalen Stimulationsort zu finden sein. Ursächlich kann der Untergang freier Nervenendigungen und Meissner-Tastkörperchen sein, welcher durch Hautbiopsien bei Pat. mit MP beschrieben wurde (Conte, Khan et al. 2013). Somit erscheint eine Mituntersuchung der distalen Nerven als sinnvoll, um mögliche Pathologien in der Peripherie festzustellen. Die Rate an schmerzbedingten Abbrüchen war bei den distal elektrischen SEPs mit einem Probanden gleichwertig zu denen bei der Ableitung der Medianus- und Tibialis-SEPs. Im Gegensatz zu den distal sensiblen Neurographien (die nicht Bestandteil dieser Arbeit waren) zeigen die distal elektrischen SEPs eine gute Ableitbarkeit im höheren Alter (C. Frischholz) und eignen sich somit potentiell als diagnostisches Instrument bei Pat. mit Verdacht auf IPS, um mögliche nicht-motorische Symptome, in diesem Fall eine Beteiligung des sensiblen Systems,

festzustellen. Vorstellbar wäre eine Kombination aus klinisch-neurologischer Untersuchung, elektrophysiologischer Diagnostik, Geruchstestung, Speicheldrüsen-, Darm- und/oder Hautbiopsie. Letztere sowohl mit Bestimmung der Dichte an freien Nervenendigungen und Mechanorezeptoren, als auch der Nachweis von peripherem  $\alpha$ -Synuklein (Malek, Swallow et al. 2014, Doppler, Jentschke et al. 2017). Die soeben genannten Untersuchungen sind vor allem in der Prodromalphase sinnvoll, wenn die klinische Diagnose beim Fehlen von klassischen motorischen Symptomen erschwert ist (Bowman 2017, Schapira, Chaudhuri et al. 2017).

Elektrische SEPs sind bereits gut in den klinischen Alltag integriert bei der Diagnostik von Polyneuropathien (Koutlidis, Ayrignac et al. 2014), bei der Erkennung von Multipler Sklerose (Nagy, Rajda et al. 2013) und zur Hirntoddiagnostik (Buchner and Ferbert 2016).

Die Anwendbarkeit von distal elektrischen SEPs bei Parkinsonpatienten stellte im Rahmen dieser Arbeit eine unkomplizierte, leicht durchzuführende und aussagekräftige Untersuchung dar. Die Integration der distal-elektrischen SEPs in die Routinediagnostik liefert außerdem Informationen über den distalen Nervenfaserverlauf, v.a wenn sie im Bezug zum Tibials-SEP gestellt wird. Die Signaltransduktion in den Mechanorezeptoren wird allerdings nicht abgebildet und die Stimulation führt zu einer unselektiven Erregung des gesamten Nerven. Aussagen über bestimmte Faserqualitäten sind somit nicht möglich im Gegensatz zu den mechanischen SEPs (D. Claus 1987).

#### **4.4 Mechanische SEP von Daumen und Großzehe**

Von den vier in dieser Arbeit zum Einsatz gekommenen, mechanischen Reizmodalitäten (Impuls, Vibration, Bestreichen und Lagesinn) konnten alle an der oberen Extremität eingesetzt werden. Die propriozeptive Stimulation am Fuß war messtechnisch nicht möglich. Grund war die größere Rigidität im Großzehengrundgelenk, sowie das erhöhte Gewicht des Großzehes und lagerungsbedingt auch von Teilen des Fußes, welche beide dazu führten, dass die Umlaufgeschwindigkeit des Stimulators bereits innerhalb einer Messung

variierte. Somit führte dies zu keinen verlässlich reproduzierbaren, kortikalen Potentialen.

Generell ist eine Stimulation an der Großzehe möglich, jedoch nur mit entsprechend robustem Stimulator. Alle anderen Reizmodalitäten waren problemlos an der unteren Extremität möglich.

Die mechanischen Messungen waren mit einem vergleichsweise höherem versuchstechnischem Aufbau (exakte Lagerung des Daumens, der Großzehe im Prisma; Einstellung des Stimulators; Triggerung mit dem Messsystem) verbunden und die Messungen dauerten im Vergleich zu den elektrischen daher sowohl im Vorfeld als auch während der Messung länger. Insgesamt war aber der Zeitaufwand v.a. für die Modalitäten Vibration und Impuls nur gering höher als bei den elektrischen SEP. Lediglich die Stimulation durch Bestreichen und die propriozeptive Reizung dauerten vergleichsweise länger. Dies spiegelt auch ein Vergleich der absoluten Zeiten für 200 Mittelungen der einzelnen Reizentitäten wider:

<b>Reizart</b>	<b>Dauer für 200 Mittelungen</b>
<i>Elektrisches SEP</i>	40 Sek.
<i>Impuls-SEP</i>	67 Sek.
<i>Vibrations SEP</i>	100 Sek.
<i>SEP durch Bestreichen und propriozeptives SEP</i>	Jeweils 278 Sek.

**Tabelle 27:** Dauer für 200 Mittelungen der einzelnen Reizmodalitäten in Sekunden

Dem höherem Zeitaufwand steht die Schmerzlosigkeit der mechanischen Messungen gegenüber. Dies wiederum wirkt sich im Allgemeinen positiv auf die Entspannung des Probanden aus und kann zu besser ableitbaren Potentialverläufen führen. Weitere Vorteile der mechanischen Messung waren eine selektive Erregung von A $\beta$ -Fasern, die Mitbeurteilung des distal gelegenen Faserverlaufs inklusive der Signaltransduktion in den Mechanorezeptoren.

#### **4.5 Distal-elektrische SEP und MSEP im klinischen Alltag**

Im Folgenden sollen anhand von klinischen Konstellationen diejenigen Patienten herausgearbeitet werden, die am meisten von distal-elektrischen SEP und MSEP profitieren können. Unverzichtbar bleibt natürlich bei jedem Pat. mit V.a. IPS eine umfassende Begutachtung durch einen erfahrenen Neurologen (Anamnese, körperl. Untersuchung, Bildgebung, L-Dopa-Belastungstest, etc.).

Diejenigen Probanden, welche am meisten von der zusätzlichen Ableitung von distal-elektrischen und mechanisch-evozierten Potentialen profitierten, waren in dieser Arbeit jene mit subklinischen sensorischen Defiziten. In solchen Fällen liegt oft eine unauffällige Routinediagnostik vor, d.h. unauffällige Neurographie und normwertige Medianus- und Tibialis-SEPs. Genau bei solchen Pat. greift der Zusatznutzen der mechanischen Messungen zur Erkennung von subklinischen Defiziten im sensorischen System. Dies ergibt sich auch bei der Betrachtung der Hoehn und Yahr Stadien. Hier zeigte sich das Medianus-SEP auch in höheren Stadien konstant ableitbar, wohingegen die MSEP der oberen Extremität bereits in niedrigeren Stadien path. Befunde erzeugten.

Von allen Reizmodalitäten hatte die Vibrationstestung die höchste Sensitivität für die Erkennung pathologischer Befunde (71,4% für die obere Extremität), liefert uns also die eindeutigsten Ergebnisse. In der hier vorliegenden Arbeit hatten 5,9 % der Probanden ein auffälliges Medianus-SEP, wohingegen 71,4% einen pathologischen Befund (verzögert oder ausgefallenes SEP) in der Vibrationstestung am Daumen aufwiesen (Anteil pathologischer Befunde der anderen Reizmodalitäten: 37,1 % Impuls, 34,3 % Bestreichen und 26,3 % Propriozeption).

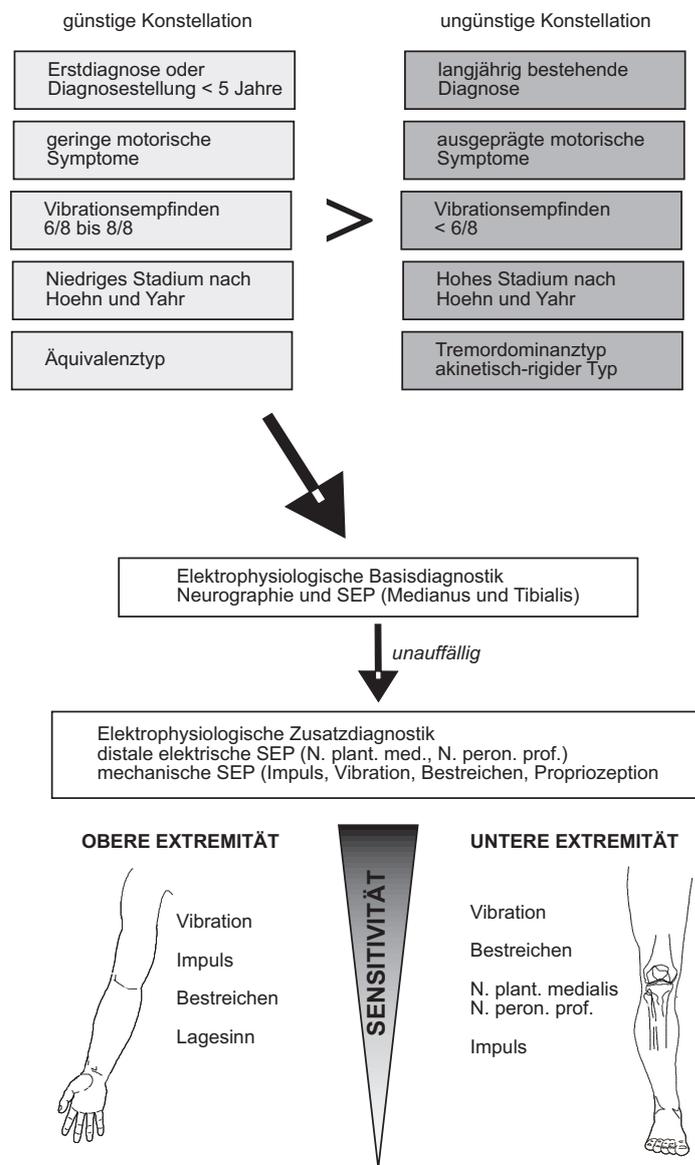
An der unteren Extremität zeichnete sich ein ähnliches Bild ab. Von den 14 Probanden mit normwertigem Tibialis-SEP hatten über die Hälfte (57,2%) pathologische Latenzen in den distal-elektrischen SEPs, sowie mehr pathologische Befunde bei den MSEP (außer bei der Stimulation durch Impuls). Zusammen mit anderen Testverfahren, welche in der Frühphase zum Einsatz kommen können (Haut- oder Darmbiopsie, Geruchstestung, Schlaflabor) würde mit den MSEP ein weiteres Diagnostikum zu Verfügung stehen, um die Diagnose IPS in der Frühphase weiter abzusichern. Dies wiederum ist essentiell, wenn man

bedenkt, dass aktuelle Therapien (früher Beginn mit L-Dopa) nach aktuellem Kenntnisstand v.a. im Frühstadium der Erkrankung die beste Wirksamkeit erzielen können (Marin, Bonastre et al. 2014).

Bei allen Reizmodalitäten zeigte sich ein höherer Anteil an pathologischen Befunden bei Probanden mit Äquivalenztyp im Vergleich zu denjenigen mit akinetisch-rigidem Typ. Dieser Unterschied war signifikant für Vibration, Bestreichen und Lagesinn an der oberen Extremität und für die Impulsstimulation an der unteren Extremität (Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ). Als möglichen Grund kann man das gehäufte Auftreten von Tremor bei Pat. mit Äquivalenztyp nennen. In einer Studie aus dem Jahr 2017 zeigte sich eine Beeinflussung des Tremors bei Patienten mit MP durch transcutane elektrische Stimulation (Hao, Xu et al. 2017). Durch tanskutane Stimulation konnte eine Unterdrückung des Tremors beobachtet werden. Postuliert man also eine wechselseite Beeinflussung – auf spinaler oder zentraler Ebene – zwischen Tremor und afferenter sensibler Reizverarbeitung kann somit ein Tremor die Ausfallsraten der MSEP beeinflussen. Bei der Stimulation durch Berührung kann durch wechselnde Positionierung des Daumens/der Großzehe bei ausgeprägtem Tremor im Prisma ebenfalls eine Änderung der Latenzzeiten auftreten. Vorstellbar ist auch eine ausgeprägtere Beteiligung der Peripherie beim Äquivalenztyp im Vergleich zum akinetisch-rigidem Typ. Um genauere Aussagen über das Zusammenwirken von Tremor und MSEP treffen zu können sind jedoch weitere Studien notwendig.

Ebenfalls ließen sich bei Probanden mit leichter Vibrationsminderung im Stimmgabeltest nach Rydel-Seiffer (6/8 bis 8/8) deutlich mehr pathologische Befunde bei den distal-elektrischen SEP, als auch bei den MSEP im Vergleich zum Routine-Tibialis-SEP erzielen.

Der folgende Entscheidungsbaum veranschaulicht diejenigen klinischen Konstellationen, bei denen eine elektrophysiologische Zusatzdiagnostik (distal-elektrische SEP und MSEP) den größten Nutzen erzielen kann.



**Abbildung 29:** Entscheidungsbaum zur Findung geeigneter Patienten, die von elektrophysiologischer Zusatzdiagnostik mit distal-elektrischen und mechanisch-evozierten Potentialen am ehesten profitieren können

## **5 ZUSAMMENFASSUNG**

Subklinische sensible Ausfälle bei Parkinsonpatienten sind häufig. Betroffen sind die distalen kutanen Nervenendigungen mitsamt mechanisch-sensorischer Transduktion. Die elektrophysiologische Routinediagnostik liefert oft Normalbefunde. In der hier vorgestellten Arbeit wird die weiter distale Stimulation, sowohl mit distal-eletrischen SEP, als auch mittels taktiler Stimulation von Mechanorezeptoren durch mechanischen Impuls, Vibrationsreize, Bestreichen der Haut und passive Lageänderung (propriozeptive SEP) mit Ableitung von kortikalen SEPs der elektrischen Messung von Medianus- bzw. Tibialis-SEPs gegenübergestellt.

Eingeschlossen wurden 35 Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom ohne klinische oder elektrophysiologische Zeichen einer peripheren Neuropathie (unauffällige Neurographie als Einschlusskriterium). Alle Studienteilnehmer durchliefen ein Messprotokoll bestehend aus Tibialis- und Medianus SEP nach üblicher Methodik. Außerdem erfolgte die Ableitung von kortikalen SEP nach distal-eletrischer Stimulation der Nn. per. prof. und der Nn. plant. med., sowie ebenfalls nach taktiler Stimulation von distalen Mechanorezeptoren an Daumen und Großzehe mit laborspezifischen Reizgebern. Für die Reizqualitäten Impuls, Vibration und Bestreichen standen bereits laborspez. Normwerte zur Verfügung. Die Etablierung von Normwerten für die propriozeptive Reizung war Teil dieser Arbeit. Die Normwertstudie umfasste 37 gesunde Probanden. Parameter mit der geringsten Streuung waren  $N0_1$  und  $N0_2$ , beide waren alters- und körpergrößenunabhängig.

Parkinsonpatienten mit subklinischen sensiblen Defiziten und unauffälligen Neurographien zeigten im Vergleich zur gebräuchlichen Ableitung von Medianus- bzw. Tibialis-SEPs signifikant häufiger pathologische Befunde bei Ableitung von mechanischen SEPs oder distalen elektrischen SEP. Innerhalb der mechanischen Messungen war die Vibrationsstimulation das Testverfahren mit der höchsten Sensitivität für obere und untere Extremität.

Anhand von bestimmten klinischen Konstellationen (Erkrankungsdauer, Stadium nach Hoehn und Yahr, Vorhandensein von Sensibilitätsstörungen, Parkinsontyp)

wurde der prognostisch-diagnostische Zusatznutzen der hier vorgestellten elektrophysiologischen Zusatzdiagnostik herausgearbeitet.

Die elektrophysiologische Darstellung von sensiblen Defiziten bei Parkinsonpatienten war unabhängig von der Mitarbeit des Probanden möglich. Die mechanischen SEP wurden allesamt als „angenehm“ empfunden; in keinem Fall wurde von den Studienteilnehmern – im Gegensatz zu der üblichen elektrischen Reizung - Schmerzen oder unangenehme Empfindungen geäußert. Die direkte Stimulation der Mechanorezeptoren, die bei etablierter Elektrophysiologie nicht mit erfasst werden, ermöglicht die Mitbeurteilung des distalen Nervenfaserverlaufs, der Funktion der jeweiligen Mechanorezeptoren und deren Afferenzen.

## **LITERATURVERZEICHNIS**

Allison, T., C. C. Wood and W. R. Goff (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): 619-636.

B. Ulrich, M. L., H. Locher (2015). Manuelle Therapie 1, Thieme.

Baltazar, M. T., R. J. Dinis-Oliveira, M. de Lourdes Bastos, A. M. Tsatsakis, J. A. Duarte and F. Carvalho (2014). "Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases--a mechanistic approach." Toxicol Lett **230**(2): 85-103.

Barone, P., A. Antonini, C. Colosimo, R. Marconi, L. Morgante, T. P. Avarello, E. Bottacchi, A. Cannas, G. Ceravolo, R. Ceravolo, G. Cicarelli, R. M. Gaglio, R. M. Giglia, F. Iemolo, M. Manfredi, G. Meco, A. Nicoletti, M. Pederzoli, A. Petrone, A. Pisani, F. E. Pontieri, R. Quatrala, S. Ramat, R. Scala, G. Volpe, S. Zappulla, A. R. Bentivoglio, F. Stocchi, G. Trianni and P. D. Dotto (2009). "The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease." Mov Disord **24**(11): 1641-1649.

Bengoia-Vergniory, N., R. F. Roberts, R. Wade-Martins and J. Alegre-Abarrategui (2017). "Alpha-synuclein oligomers: a new hope." Acta Neuropathol **134**(6): 819-838.

Berg, D., R. B. Postuma, B. Bloem, P. Chan, B. Dubois, T. Gasser, C. G. Goetz, G. M. Halliday, J. Hardy, A. E. Lang, I. Litvan, K. Marek, J. Obeso, W. Oertel, C. W. Olanow, W. Poewe, M. Stern and G. Deuschl (2014). "Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease." Mov Disord **29**(4): 454-462.

Berg, D., K. J. Schweitzer, P. Leitner, A. Zimprich, P. Lichtner, P. Belcredi, T. Brussel, C. Schulte, S. Maass, T. Nagele, Z. K. Wszolek and T. Gasser (2005). "Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease\*." Brain **128**(Pt 12): 3000-3011.

Biswas, A., M. Manivannan and M. A. Srinivasan (2015). "Multiscale layered biomechanical model of the pacinian corpuscle." IEEE Trans Haptics **8**(1): 31-42.

Bowman, G. L. (2017). "Biomarkers for early detection of Parkinson disease: A scent of consistency with olfactory dysfunction." Neurology **89**(14): 1432-1434.

Braak, H., U. Rub, W. P. Gai and K. Del Tredici (2003). "Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen." J Neural Transm (Vienna) **110**(5): 517-536.

Buchner, H. and A. Ferbert (2016). "[Determination of irreversibility of clinical brain death. Electroencephalography and evoked potentials]." Nervenarzt **87**(2): 128-142.

Buchthal, F. (1980). "Action potentials in the sural nerve evoked by tactile stimuli." Mayo Clin Proc **55**(4): 223-230.

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.  
Burre, J., M. Sharma, T. Tsetsenis, V. Buchman, M. R. Etherton and T. C. Sudhof (2010). "Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro." Science **329**(5999): 1663-1667.

C. Frischholz, M. H., B. Liske, W. Mätzler "Mechano-tactile proprioceptive Stimulation of the thumb: Somatosensory evoked potentials, methodology and normative values."

Calne, D. B., B. J. Snow and C. Lee (1992). "Criteria for diagnosing Parkinson's disease." Ann Neurol **32 Suppl**: S125-127.

Cauna, N. and G. Mannan (1958). "The structure of human digital pacinian corpuscles (corpus cula lamellosa) and its functional significance." J Anat **92**(1): 1-20.

Chaudhuri, K. R., P. Odin, A. Antonini and P. Martinez-Martin (2011). "Parkinson's disease: the non-motor issues." Parkinsonism Relat Disord **17**(10): 717-723.

Chaudhuri, K. R., C. Prieto-Jurcynska, Y. Naidu, T. Mitra, B. Frades-Payo, S. Tluk, A. Ruessmann, P. Odin, G. Macphee, F. Stocchi, W. Ondo, K. Sethi, A. H. Schapira, J. C. Martinez Castrillo and P. Martinez-Martin (2010). "The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire." Mov Disord **25**(6): 704-709.

Conte, A., N. Khan, G. Defazio, J. C. Rothwell and A. Berardelli (2013). "Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease." Nat Rev Neurol **9**(12): 687-697.

D. Claus, R. L., U. Sturm, A. Engelhart (1987). "somatosensory potentials evoked by mechanical cutaneous stimulation "

Danzer, K. M., L. R. Kranich, W. P. Ruf, O. Cagsal-Getkin, A. R. Winslow, L. Zhu, C. R. Vanderburg and P. J. McLean (2012). "Exosomal cell-to-cell transmission of alpha synuclein oligomers." Mol Neurodegener **7**: 42.

Dawson, G. D. (1947). "Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation." J Neurol Neurosurg Psychiatry **10**(4): 141-162.

Djaldetti, R., A. Shifrin, Z. Rogowski, E. Sprecher, E. Melamed and D. Yarnitsky (2004). "Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease." Neurology **62**(12): 2171-2175.

Donaghy, P. C. and I. G. McKeith (2014). "The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis." Alzheimers Res Ther **6**(4): 46.  
Donofrio, P. D. and J. W. Albers (1990). "AAEM minimonograph #34: polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography." Muscle Nerve **13**(10): 889-903.

Doppler, K., H. M. Jentschke, L. Schulmeyer, D. Vadasz, A. Janzen, M. Luster, H. Hoffken, G. Mayer, J. Brumberg, J. Booij, T. Musacchio, S. Klebe, E. Sittig-Wiegand, J. Volkmann, C. Sommer and W. H. Oertel (2017). "Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease." Acta Neuropathol **133**(4): 535-545.

Eisen, A., S. Purves and M. Hoirch (1982). "Central nervous system amplification: its potential in the diagnosis of early multiple sclerosis." Neurology **32**(4): 359-364.

Gallagher, D. A., A. J. Lees and A. Schrag (2010). "What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them?" Mov Disord **25**(15): 2493-2500.

Ganchev, G. N. and E. Yankov (1979). "Somatosensory evoked potential of the stretch-reflex (T-reflex)." Acta Physiol Pharmacol Bulg **5**(4): 63-69.

Gelb, D. J., E. Oliver and S. Gilman (1999). "Diagnostic criteria for Parkinson disease." Arch Neurol **56**(1): 33-39.

Gibb, W. R. and A. J. Lees (1988). "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**(6): 745-752.

Gitler, A. D., B. J. Bevis, J. Shorter, K. E. Strathearn, S. Hamamichi, L. J. Su, K. A. Caldwell, G. A. Caldwell, J. C. Rochet, J. M. McCaffery, C. Barlowe and S. Lindquist (2008). "The Parkinson's disease protein alpha-synuclein disrupts cellular Rab homeostasis." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(1): 145-150.

Gjerloff, T., T. Fedorova, K. Knudsen, O. L. Munk, A. Nahimi, S. Jacobsen, E. H. Danielsen, A. J. Terkelsen, J. Hansen, N. Pavese, D. J. Brooks and P. Borghammer (2015). "Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with <sup>11</sup>C-donepezil PET." Brain **138**(Pt 3): 653-663.

Goetz, C. G., W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G. T. Stebbins, C. Counsell, N. Giladi, R. G. Holloway, C. G. Moore, G. K. Wenning, M. D. Yahr, L. Seidl and D. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's (2004). "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations." Mov Disord **19**(9): 1020-1028.

Grant, G. (2006). "The 1932 and 1944 Nobel Prizes in physiology or medicine: rewards for ground-breaking studies in neurophysiology." J Hist Neurosci **15**(4): 341-357.

Gustavsson, A., M. Svensson, F. Jacobi, C. Allgulander, J. Alonso, E. Beghi, R. Dodel, M. Ekman, C. Faravelli, L. Fratiglioni, B. Gannon, D. H. Jones, P. Jennum, A. Jordanova, L. Jonsson, K. Karampampa, M. Knapp, G. Kobelt, T. Kurth, R. Lieb, M. Linde, C. Ljungcrantz, A. Maercker, B. Melin, M. Moscarelli, A. Musayev, F. Norwood, M. Preisig, M. Pugliatti, J. Rehm, L. Salvador-Carulla, B. Schlehofer, R. Simon, H. C. Steinhausen, L. J. Stovner, J. M. Vallat, P. Van den Bergh, J. van Os, P. Vos, W. Xu, H. U. Wittchen, B. Jonsson and J. Olesen (2011). "Cost of disorders of the brain in Europe 2010." Eur Neuropsychopharmacol **21**(10): 718-779.

Hamalainen, H., J. Kekoni, M. Sams, K. Reinikainen and R. Naatanen (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.

Hao, M. Z., S. Q. Xu, Z. X. Hu, F. L. Xu, C. M. Niu, Q. Xiao and N. Lan (2017). "Inhibition of Parkinsonian tremor with cutaneous afferent evoked by transcutaneous electrical nerve stimulation." J Neuroeng Rehabil **14**(1): 75.

Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford and A. J. Lees (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(3): 181-184.

Hughes, A. J., S. E. Daniel and A. J. Lees (2001). "Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease." Neurology **57**(8): 1497-1499.

Johnsen, B. and A. Fuglsang-Frederiksen (2000). "Electrodiagnosis of polyneuropathy." Neurophysiol Clin **30**(6): 339-351.

Kalaitzakis, M. E., M. B. Graeber, S. M. Gentleman and R. K. Pearce (2008). "The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging." Neuropathol Appl Neurobiol **34**(3): 284-295.

Kimura, J., T. Ishida, S. Suzuki, Y. Kudo, H. Matsuoka and T. Yamada (1986). "Far-field recording of the junctional potential generated by median nerve volleys at the wrist." Neurology **36**(11): 1451-1457.

Koutlidis, R. M., X. Ayrignac, P. F. Pradat, N. Le Forestier, J. M. Leger, F. Salachas, T. Maisonobe, E. Fournier and K. Viala (2014). "Segmental somatosensory-evoked potentials as a diagnostic tool in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies, and other sensory neuropathies." Neurophysiol Clin **44**(3): 267-280.

Langston, J. W., P. Ballard, J. W. Tetud and I. Irwin (1983). "Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis." Science **219**(4587): 979-980.

Larsen, J. P., E. Dupont and E. Tandberg (1994). "Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence." Acta Neurol Scand **89**(4): 242-251.

Larsson, L. E. and T. S. Prevec (1970). "Somato-sensory response to mechanical stimulation as recorded in the human EEG." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **28**(2): 162-172.

Lewis, S. J., T. Foltynie, A. D. Blackwell, T. W. Robbins, A. M. Owen and R. A. Barker (2005). "Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(3): 343-348.

Li, K. Y., K. Pickett, I. Nestrasil, P. Tuite and J. Konczak (2010). "The effect of dopamine replacement therapy on haptic sensitivity in Parkinson's disease." J Neurol **257**(12): 1992-1998.

Li, X., W. Li, G. Liu, X. Shen and Y. Tang (2015). "Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis." Arch Gerontol Geriatr **61**(3): 510-516.

Lippa, C. F., J. E. Duda, M. Grossman, H. I. Hurtig, D. Aarsland, B. F. Boeve, D. J. Brooks, D. W. Dickson, B. Dubois, M. Emre, S. Fahn, J. M. Farmer, D. Galasko, J. E. Galvin, C. G. Goetz, J. H. Growdon, K. A. Gwinn-Hardy, J. Hardy, P. Heutink, T. Iwatsubo, K. Kosaka, V. M. Lee, J. B. Leverenz, E. Masliah, I. G. McKeith, R. L. Nussbaum, C. W. Olanow, B. M. Ravina, A. B. Singleton, C. M. Tanner, J. Q. Trojanowski and Z. K. Wszolek (2007). "DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers." Neurology **68**(11): 812-819.

Litvan, I., K. P. Bhatia, D. J. Burn, C. G. Goetz, A. E. Lang, I. McKeith, N. Quinn, K. D. Sethi, C. Shults and G. K. Wenning (2003). "Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders." Mov Disord **18**(5): 467-486.

Lowitzsch, K. H., Hanns Chr.; Buchner, Helmut; Claus, Detlef and Jörg, Johannes (2000). Das EP-Buch, Thieme.

Maeda, T. and H. Ohshima (1998). "[Morphological basis on periodontal Ruffini endings]." Kaibogaku Zasshi **73**(2): 119-134.

Malek, N., D. Swallow, K. A. Grosset, O. Anichtchik, M. Spillantini and D. G. Grosset (2014). "Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review." Acta Neurol Scand **130**(2): 59-72.

Marin, C., M. Bonastre, G. Mengod, R. Cortes, A. Giralt, J. A. Obeso and A. H. Schapira (2014). "Early L-dopa, but not pramipexole, restores basal ganglia activity in partially 6-OHDA-lesioned rats." Neurobiol Dis **64**: 36-47.

Marsili, L., G. Rizzo and C. Colosimo (2018). "Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease." Front Neurol **9**: 156.

McKeith, I. G., B. F. Boeve, D. W. Dickson, G. Halliday, J. P. Taylor, D. Weintraub, D. Aarsland, J. Galvin, J. Attems, C. G. Ballard, A. Bayston, T. G. Beach, F. Blanc, N. Bohnen, L. Bonanni, J. Bras, P. Brundin, D. Burn, A. Chen-Plotkin, J. E. Duda, O. El-Agnaf, H. Feldman, T. J. Ferman, D. Ffytche, H. Fujishiro, D. Galasko, J. G. Goldman, S. N. Gomperts, N. R. Graff-Radford, L. S. Honig, A. Iranzo, K. Kantarci, D. Kaufer, W. Kukull, V. M. Y. Lee, J. B. Leverenz, S. Lewis, C. Lippa, A. Lunde, M. Masellis, E. Masliah, P. McLean, B. Mollenhauer, T. J. Montine, E. Moreno, E. Mori, M. Murray, J. T. O'Brien, S. Orimo, R. B. Postuma, S. Ramaswamy, O. A. Ross, D. P. Salmon, A. Singleton, A. Taylor, A. Thomas, P. Tiraboschi, J. B. Toledo, J. Q. Trojanowski, D. Tsuang, Z. Walker, M. Yamada and K. Kosaka (2017). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium." Neurology **89**(1): 88-100.

Mhyre, T. R., J. T. Boyd, R. W. Hamill and K. A. Maguire-Zeiss (2012). "Parkinson's disease." Subcell Biochem **65**: 389-455.

Misiaszek, J. E. and J. D. Brooke (2001). "Vibration-induced inhibition of the early components of the tibial nerve somatosensory evoked potential is mediated at a spinal synapse." Clin Neurophysiol **112**(2): 324-329.

Munhoz, R. P., A. Moro, L. Silveira-Moriyama and H. A. Teive (2015). "Non-motor signs in Parkinson's disease: a review." Arq Neuropsiquiatr **73**(5): 454-462.

Nagy, A., G. Eordeghe, Z. Paroczy, Z. Markus and G. Benedek (2006). "Multisensory integration in the basal ganglia." Eur J Neurosci **24**(3): 917-924.

Nagy, H., C. Rajda, P. Orosz, K. Bencsik, K. Benedek, S. Keri, L. Vecsei and S. Beniczky (2013). "Can somatosensory evoked potentials predict disease course in early multiple sclerosis patients?" Ideggyogy Sz **66**(5-6): 191-195.

Nakanishi, T., Y. Shimada and Y. Toyokura (1974). "Somatosensory evoked responses to mechanical stimulation in normal subjects and in patients with neurological disorders." J Neurol Sci **21**(3): 289-298.

Nolano, M., V. Provitera, A. Estraneo, M. M. Selim, G. Caporaso, A. Stancanelli, A. M. Saltalamacchia, B. Lanzillo and L. Santoro (2008). "Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation." Brain **131**(Pt 7): 1903-1911.

Onofrij, M., M. Basciani, T. Fulgente, S. Bazzano, G. Malatesta and L. Curatola (1990). "Maps of somatosensory evoked potentials (SEPs) to mechanical (tapping) stimuli: comparison with P14, N20, P22, N30 of electrically elicited SEPs." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **77**(4): 314-319.

Parkkinen, L., T. Pirttila and I. Alafuzoff (2008). "Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance." Acta Neuropathol **115**(4): 399-407.

Postuma, R. B., D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A. E. Lang, G. Halliday, C. G. Goetz, T. Gasser, B. Dubois, P. Chan, B. R. Bloem, C. H. Adler and G. Deuschl (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." Mov Disord **30**(12): 1591-1601.

Postuma, R. B., W. Poewe, I. Litvan, S. Lewis, A. E. Lang, G. Halliday, C. G. Goetz, P. Chan, E. Slow, K. Seppi, E. Schaffer, S. Rios-Romenets, T. Mi, C. Maetzler, Y. Li, B. Heim, I. O. Bledsoe and D. Berg (2018). "Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." Mov Disord **33**(10): 1601-1608.

Pratt, H., R. N. Amlie and A. Starr (1979). "Short latency mechanically evoked somatosensory potentials in humans." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **47**(5): 524-531.

Pratt, H. and A. Starr (1981). "Mechanically and electrically evoked somatosensory potentials in human: scalp and neck distributions of short latency components." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **51**(2): 138-147.

Reese, J. P., Y. Winter, M. Balzer-Geldsetzer, K. Botzel, K. Eggert, W. H. Oertel, R. Dodel and S. Campenhausen (2011). "[Parkinson's disease: cost-of-illness in an outpatient cohort]." Gesundheitswesen **73**(1): 22-29.

Rizzo, G., M. Copetti, S. Arcuti, D. Martino, A. Fontana and G. Logroscino (2016). "Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis." Neurology **86**(6): 566-576.

Savica, R., B. R. Grossardt, J. H. Bower, J. E. Ahlskog and W. A. Rocca (2016). "Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease." JAMA Neurol **73**(8): 981-989.

Schapira, A. H. V., K. R. Chaudhuri and P. Jenner (2017). "Non-motor features of Parkinson disease." Nat Rev Neurosci **18**(7): 435-450.

Scheper, W. and J. J. Hoozemans (2015). "The unfolded protein response in neurodegenerative diseases: a neuropathological perspective." Acta Neuropathol **130**(3): 315-331.

Scheperjans, F., V. Aho, P. A. Pereira, K. Koskinen, L. Paulin, E. Pekkonen, E. Haapaniemi, S. Kaakkola, J. Eerola-Rautio, M. Pohja, E. Kinnunen, K. Murros and P. Auvinen (2015). "Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype." Mov Disord **30**(3): 350-358.

Schieppati, M. and A. Ducati (1984). "Short-latency cortical potentials evoked by tactile air-jet stimulation of body and face in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **58**(5): 418-425.

Scholz K, S. S. (1997). Technische Voraussetzungen zur Ableitung evozierter Potentiale, Jörg J, Hielscher H

Shannon, K. M., A. Keshavarzian, E. Mutlu, H. B. Dodiya, D. Daian, J. A. Jaglin and J. H. Kordower (2012). "Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease." Mov Disord **27**(6): 709-715.

Shibasaki, H., G. Barrett, E. Halliday and A. M. Halliday (1980). "Cortical potentials following voluntary and passive finger movements." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **50**(3-4): 201-213.

Soares, J., M. A. Kliem, R. Betarbet, J. T. Greenamyre, B. Yamamoto and T. Wichmann (2004). "Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment." J Neurosci **24**(29): 6417-6426.

Surmeier, D. J. and D. Sulzer (2013). "The pathology roadmap in Parkinson disease." Prion **7**(1): 85-91.

Szeto, J. Y., C. O'Callaghan, J. M. Shine, C. C. Walton, L. Mowszowski, S. L. Naismith, G. M. Halliday and S. J. Lewis (2015). "The relationships between mild cognitive impairment and phenotype in Parkinson's disease." NPJ Parkinsons Dis **1**: 15015.

Tanner, C. M., F. Kamel, G. W. Ross, J. A. Hoppin, S. M. Goldman, M. Korell, C. Marras, G. S. Bhudhikanok, M. Kasten, A. R. Chade, K. Comyns, M. B. Richards, C. Meng, B. Priestley, H. H. Fernandez, F. Cambi, D. M. Umbach, A. Blair, D. P. Sandler and J. W. Langston (2011). "Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease." Environ Health Perspect **119**(6): 866-872.

Trepel, M. (2015). Neuroanatomie - Struktur und Funktion Urban & Fischer in Elsevier Villar-Pique, A., T. Lopes da Fonseca and T. F. Outeiro (2016). "Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies." J Neurochem **139** Suppl 1: 240-255.

Visanji, N. P., P. L. Brooks, L. N. Hazrati and A. E. Lang (2013). "The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future." Acta Neuropathol Commun **1**: 2.

Volles, M. J. and P. T. Lansbury, Jr. (2002). "Vesicle permeabilization by protofibrillar alpha-synuclein is sensitive to Parkinson's disease-linked mutations and occurs by a pore-like mechanism." Biochemistry **41**(14): 4595-4602.

Wichmann, T. and J. O. Dostrovsky (2011). "Pathological basal ganglia activity in movement disorders." Neuroscience **198**: 232-244.

Wright Willis, A., B. A. Evanoff, M. Lian, S. R. Criswell and B. A. Racette (2010). "Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries." Neuroepidemiology **34**(3): 143-151.

Xilouri, M., O. R. Brekk and L. Stefanis (2013). "alpha-Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship." Mol Neurobiol **47**(2): 537-551.

Zibetti, M., A. Merola, L. Rizzi, V. Ricchi, S. Angrisano, C. Azzaro, C. A. Artusi, N. Arduino, A. Marchisio, M. Lanotte, M. Rizzone and L. Lopiano (2011). "Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease." Mov Disord **26**(13): 2327-2334.

Zopf, R., C. M. Giabbiconi, T. Gruber and M. M. Muller (2004). "Attentional modulation of the human somatosensory evoked potential in a trial-by-trial spatial cueing and sustained spatial attention task measured with high density 128 channels EEG." Brain Res Cogn Brain Res **20**(3): 491-509.

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Darstellung des Impulsstimulators ..... 26

Abbildung 2: Darstellung des Vibrationsstimulators ..... 27

Abbildung 3: Mechanischer Aufbau des Stimulators für Bestreichen ..... 28

Abbildung 4: Mechanischer Aufbau des propriozeptiven Stimulators ..... 29

Abbildung 5: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Bewegung (Position) des oberen und unteren Querlenkers, sowie des Winkels des Prismas (unterer Querlenker) in Abhängigkeit von der Zeit (Drehzahl 43 U/min) und vom Drehwinkel (0° entspricht Stellung 3 Uhr der Drehscheibe in Aufsicht). ..... 30

Abbildung 6: Vereinfachtes 10-20-System der Elektroenzephalographie (EEG) zur Abmessung der kortikalen Elektrodenpositionen ..... 37

Abbildung 7: Primärkomplex des kortikalen MSEP nach propriozeptiver Stimulation am Daumen bei einer 24-jährigen Probandin (Körpergröße 168 cm); NO<sub>1</sub> 35,4 ms, PO<sub>1</sub> 51,3ms; Skalierung: x-Achse 50 ms/DIV, y-Achse 0,5 µV/DIV ..... 43

Abbildung 8: Erster und zweiter Potentialkomplex des kortikalen MSEP nach propriozeptiver Stimulation am Daumen bei einer 68-jährigen Probandin (Körpergröße 158 cm); NO<sub>1</sub> 44,4 ms, PO<sub>1</sub> 66,8 ms; NO<sub>2</sub> 430,0 ms, PO<sub>2</sub> 478,8 ms; Skalierung: x-Achse 100 ms/DIV, y-Achse 0,5 µV/DIV ..... 44

Abbildung 9: Boxplot-Darstellung von Mittelwerten, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum der Latenzmarker NO<sub>1</sub> und PO<sub>1</sub> der propriozeptiven Stimulation in ms ..... 46

Abbildung 10: Boxplot-Darstellung von Mittelwerten, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum der Latenzmarker NO<sub>2</sub> und PO<sub>2</sub> der propriozeptiven Stimulation in ms ..... 46

Abbildung 11: Korrelation der Latenz PO<sub>1</sub> mit der Körpergröße auf dem Niveau  $\alpha = 0,05$  signifikant (0,0326), lineare Regression ..... 47

Abbildung 12: Kortikales Medianus-SEP einer 65-jährigen Probandin (Körpergröße 163 cm); N20 19,2 ms, P25 25,1 ms; Skalierung: x-Achse 20 ms/DIV, y-Achse 10 µV/DIV ..... 49

Abbildung 13: Kortikales Tibialis-SEP einer 70-jährigen Probandin (Körpergröße 165 cm); N35 35,7 ms, P40 42,5 ms; Skalierung: x-Achse 20 ms/DIV, y-Achse 5 µV/DIV ..... 49

Abbildung 14: Anteil normaler, verzögerter und nicht evozierter kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, bzw. N. tibialis (Angabe in %) der 35 Pat. mit IPS ..... 50

Abbildung 15: Kortikales SEP des N. peroneus profundus eines 59-jährigen Probanden (Körpergröße 182cm); NO 43,3 ms, PO 53,9 ms; Skalierung: x-Achse 20 ms/DIV, y-Achse 1 µV/DIV ..... 51

Abbildung 16: Kortikales SEP des N. plantaris medialis einer 65-jährigen Probandin (Körpergröße 163 cm); NO 41,0 ms, PO 50,5 ms; Skalierung: x-Achse 30 ms/DIV, y-Achse 2 µV/DIV ..... 51

Abbildung 17: Vergleich der elektrischen SEP an der unteren Extremität. Angabe normaler, verzögerter und nicht evozierter Anteile in Prozent. .... 52

Abbildung 18: Kortikal abgeleitete MSEP nach Stimulation am Daumen einer 69-jährigen Probandin (Körpergröße 172 cm); Skalierung: x-Achse 80 ms/DIV, y-Achse 5 µV/DIV. .... 54

Abbildung 19: Kortikal abgeleitete MSEP nach mechanischer Stimulation an der Großzehe einer 65-jährigen Probandin (Körpergröße 163cm); Skalierung: x-Achse 30 ms/DIV, y-Achse 2 µV/DIV. .... 55

Abbildung 20: Kortikal abgeleitete MSEP nach mechanischer Stimulation an der Großzehe eines 71-jährigen Probanden (Körpergröße 180cm); Skalierung: x-Achse 30 ms/DIV, y-Achse 1 µV/DIV. .... 55

Abbildung 21: Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP des elektrischen Medianus-SEP im Vergleich zu den mechanischen Stimulationen durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung am Daumen. .... 56

Abbildung 22: Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP des elektrischen Tibialis-SEP im Vergleich zu den mechanischen Stimulationen durch Impuls, Vibration und Bestreichen an der Großzehe ..... 58

Abbildung 23: Sensitivität der distal elektrischen SEP des N. per. prof. und N. plant. med., sowie der mechanischen SEP durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung im Vergleich zum elektrischen SEP von N. medianus bzw. N. tibialis ..... 60

<i>Abbildung 24: Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP durch elektrische Reizung des N. medialis mittels Impuls, Vibration und Bestreichen an der oberen Extremität bei Probanden mit akinetisch-rigidem und Äquivalenztyp (obige Angaben in Prozent auf Gesamtkollektiv gerechnet).....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 25: Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP durch elektrische Reizung des N. tibialis, distal elektrische Stimulation des N. per. prof. und N. plant. med. sowie durch mechanische Stimulation mittels Impuls, Vibration und Bestreichen an der unteren Extremität bei Probanden mit akinetisch-rigidem Typ und Äquivalentyp (obige Angaben in Prozent auf Gesamtkollektiv gerechnet).....</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 26: Übersicht über die Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, sowie nach Stimulation durch mechanischen Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung abhängig vom Hoehn und Yahr Stadium an der oberen Extremität .....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 27: Übersicht über die Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, N. per. prof. und N. plant med., sowie nach Stimulation durch mechanischen Impuls, Vibration und Bestreichen abhängig vom Hoehn und Yahr Stadium an der unteren Extremität .....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 28: Übersicht über die Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP nach elektrischer Stimulation des N. medianus, N. per. prof. und N. plant med., sowie nach Stimulation durch mechanischen Impuls, Vibration und Bestreichen abhängig von der Vibrationsminderung an der unteren Extremität .....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 29: Entscheidungsbaum zur Findung geeigneter Patienten, die von elektrophysiologischer Zusatzdiagnostik mit distal-elektrischen und mechanisch-evozierten Potentialen am ehesten profitieren können .....</i>	<i>78</i>

## **TABELLENVERZEICHNIS**

<i>Tabelle 1: Hoehn und Yahr Stadien des MP und die mittlere Verweildauer vor Progress in nächst höheres Stadium.....</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 2: Normwerte für SEP-Latenzzeiten N20 des N. medianus in ms, differenziert nach Körpergröße, Obergrenzen (Wert = MW + 2,5 SD), (EP-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen) .....</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 3: Normwerte für SEP-Latenzzeiten P40 des N. tibialis in ms, differenziert nach Körpergröße, Obergrenzen (Wert = MW + 2,5 SD), (EP-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen). .....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 4: Messdaten der Impulsstimulation.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 5: Meßdaten der Vibrationsstimulation .....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 6: SEP-Normwerttabelle der alters- und körpergrößenabhängigen PO-Latenzen des N. plantaris medialis (MW + 2,5 SD) aus bereits etablierten Vorversuchen der Arbeitsgruppe Frischholz et al. ....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 7: SEP-Normwerttabelle der alters- und körpergrößenabhängigen PO-Latenzen des N. peroneus profundus (MW + 2,5 SD) aus bereits etablierten Vorversuchen der Arbeitsgruppe Frischholz et al. ....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 8: Normwerte für die Vibrationsstimulation am Daumen (MW + 2,5 SD) aus bereits etablierten Vorversuchen der Arbeitsgruppe Frischholz et al.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 9: Altersabhängige Normwerte für NO- und PO-Latenzen an Daumen und Großzehe (MW + 2,5 SD).....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 10: Normwerte der kortikalen Amplituden NO zu PO in <math>\mu V</math> für Impuls und Vibration an Daumen und Großzehe (MW <math>\pm</math>SD), sowie 5, 10, 90 und 95% Perzentilen der jeweiligen Amplituden.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 11: Körpergrößenunabhängige Normwerte der Latenzmarker NO und PO für die Stimulation durch Bestreichen an der Großzehe (MW + 2,5 SD).....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 12: Körpergrößenabhängige Normwerte der Latenzmarker NO und PO für die Stimulation durch Bestreichen am Daumen (MW + 2,5 SD).....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 13: Körpergrößenunabhängige Normwerte der NO – PO Amplitude für die Stimulation durch Bestreichen an Daumen und Großzehe (MW <math>\pm</math>SD), sowie 5, 10, 90 und 95% Perzentilen der jeweiligen Amplituden .....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 14: Latenzen NO<sub>1</sub>, PO<sub>1</sub>, NO<sub>2</sub> und PO<sub>2</sub>, sowie Amplituden A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> der propriozeptiven MSEP: Mittelwerte, Standardabweichung, Spannweite und Standardfehler der Mittelwerte des ersten und zweiten Potentialkomplexes .....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 15: Normwert der NO<sub>1</sub>-Latenz in ms des ersten Potentialkomplexes (MW + 2,5 SD) .....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 16: Körpergrößenabhängige Latenzen des Marker PO<sub>1</sub> in ms (MW + 2,5 SD) .....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 17: Latenzen der Marker NO<sub>2</sub> und PO<sub>2</sub> in ms des zweiten Peaks (MW + 2,5 SD).....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 18: Amplituden NO zu PO in <math>\mu V</math> des ersten und zweiten Potentialgipfels, sowie die 5, 10, 90 und 95% Perzentilen der jeweiligen Amplituden.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 19: Anteil normaler und pathologischer kortikaler SEP, sowie Abbrüche (Angabe in absoluten Zahlen und prozentual) bei 35 Pat. mit IPS.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 20: Anteil normaler und pathologischer kortikaler SEP, sowie Abbrüche (Angabe in absoluten Zahlen und prozentual).....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 21: Anteil normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP der Nn. per. prof. und Nn. plant. med. bei Probanden mit normwertigem Tibialis-SEP .....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 22: Übersicht über alle durchgeführten Messungen der oberen Extremität; Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP von N. medianus, sowie der MSEP durch Impuls, Vibration, Bestreichen und passive Lageänderung, sowie Abbruchraten aller Messungen der oberen Extremität ...</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 23: Anteile normaler, verzögerter und ausgefallener kortikaler SEP des N. tibialis, sowie der MEP durch Impuls, Vibration und Bestreichen, sowie Abbruchraten aller Messungen.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 24: Verteilung der 35 Probanden auf die 3 unterschiedlichen Typen des IPS (Angabe in absoluten Zahlen und prozentual).....</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 25: Verteilung der 35 Probanden auf die Hoehn und Yahr Stadien (Angabe in absoluten Zahlen und in Prozent).....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 26: Verteilung der 35 Probanden nach Vibrationsminderung an der unteren Extremität .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 27: Dauer für 200 Mittelungen der einzelnen Reizmodalitäten in Sekunden .....</i>	<i>75</i>

## **ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die Arbeit wurde am Zentrum für Neurologie in der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Maetzler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Benjamin Liske (zweiter Betreuer) und Herrn Dr. med. Christian Frischholz (erster Betreuer).

Sämtliche Versuche wurden (nach Einarbeitung durch Herrn Dr. med. Frischholz) von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Herrn Dr. med. Christian Frischholz durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Wörtlich und inhaltlich übernommene Stellen wurden als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

München, den 06.10.2019

## **DANKSAGUNG**

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Frischholz und Herrn Prof. Dr. med. Walter Maetzler, die mich beide während der Bearbeitung meiner Dissertation tatkräftig und stets zeitnah unterstützt haben.

V.a. möchte ich Herrn Dr. Frischholz für seine anhaltende Geduld und Bereitschaft die Arbeit voranzubringen danken.

**ANHÄNGE**

**Taktile SEP durch mechanischen Impuls, Bestreichen, Lageänderung und Vibration bei M. Parkinson**

**Dokumentationsbogen Anamnese / klinische Untersuchung (MP)**

*Daten*

Initialen:	Geburtsdatum:	Alter:
Geschlecht:	Körpergröße: cm	Gewicht:

*Anamnese*

Diabetes:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Alkohol regelmäßig:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bekannte Neuropathie:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bekannte zentr. sens. Störung:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Neuropathie-Symptome:	+ <input type="checkbox"/> Kribbeln, <input type="checkbox"/> Brennen, <input type="checkbox"/> Stechen, - <input type="checkbox"/> Hypästhesie, <input type="checkbox"/> Unsicherheit im Dunkeln, <input type="checkbox"/> Temperat. <input type="checkbox"/> Andere: _____ veg. <input type="checkbox"/> Nagelwachstum, <input type="checkbox"/> Haut glänzend, <input type="checkbox"/> Behaarung, <input type="checkbox"/> Schweißstörung, <input type="checkbox"/> orthostatische Reaktion <input type="checkbox"/> Keines der genannten Symptome

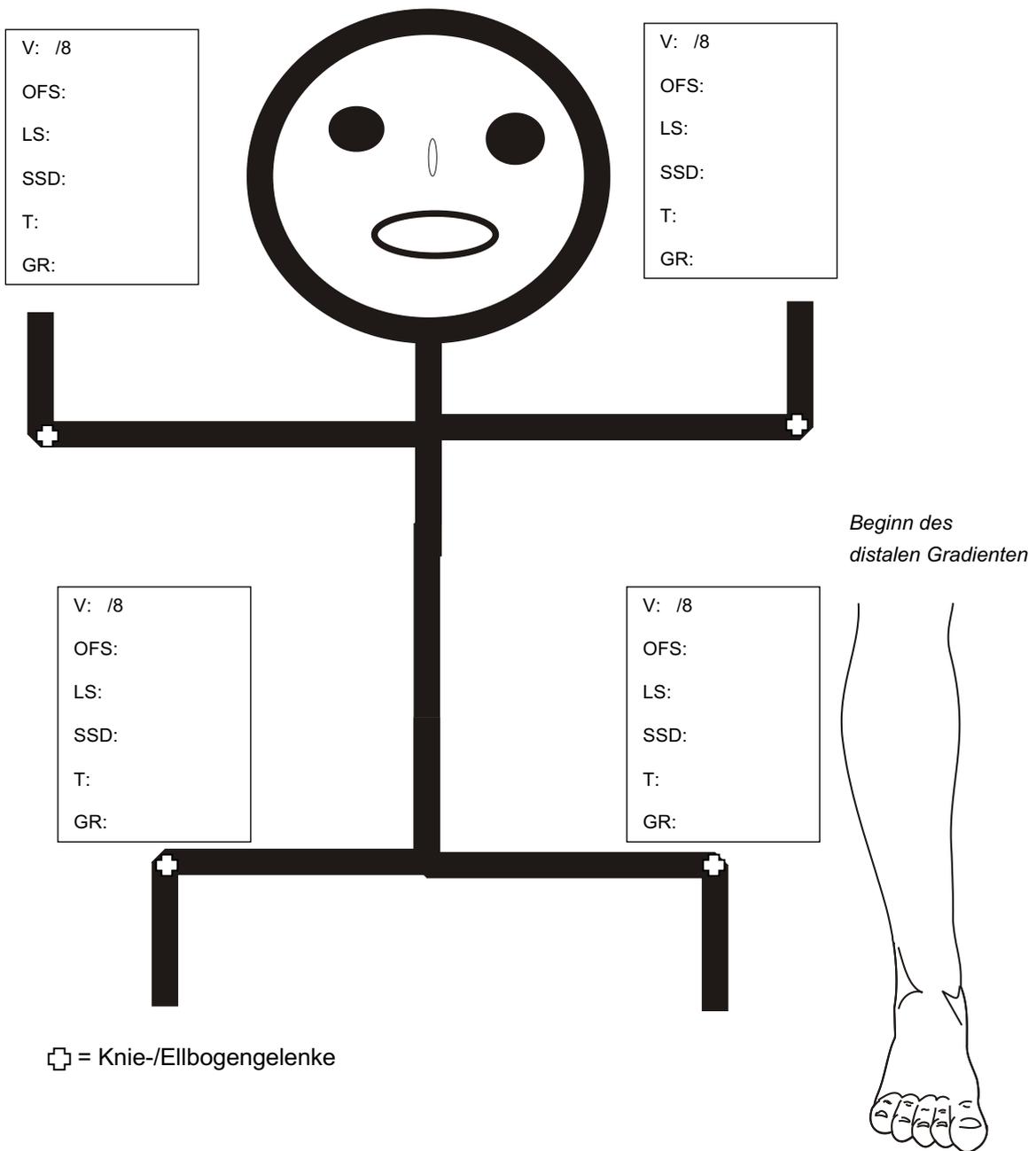
*Einschluß / Ausschluß*

Aufgeklärt, eigenhändige Unterschrift:	<input type="checkbox"/> Ja
Alter 18 – 80 Jahre	<input type="checkbox"/> Ja
Herzschrittmacher, implantierte Geräte	<input type="checkbox"/> Nein
Ekzematöse, exsudative oder infektiöse Hauterkrankung	<input type="checkbox"/> Nein
Akute Erkrankung	<input type="checkbox"/> Nein
Bekannte lumbale Bandscheibenvorfälle / Spinalkanalstenose	<input type="checkbox"/> Nein

*Körperliche Untersuchung*

Hirnnervenstatus	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: _____
Oberflächliche Sensibilität an den Extremitäten:	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: s. Folgeseite
Pallästhesie an den Extremitäten (<50.LJ: Daumen und GZ-Grundgelenk 8/8, ≥50.LJ: Daumen ≥7/8, GZ-Grundgelenk ≥6/8):	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: s. Folgeseite
Lagesinn distal in Daumen- und GZ-Grundgelenk:	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: s. Folgeseite
Temperaturempfindung Hand und Fuß	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: s. Folgeseite
Spitz-Stumpf-Diskrimination Hand und Fuß	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: s. Folgeseite
Graphästhesie :	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: s. Folgeseite
Romberg-Stehversuch, Liniengang:	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: _____
Muskeleigenreflexe, Pyramidenbahnzeichen:	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: _____
Grobe Kraft:	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: _____

alle Kästchen  angekreuzt?



**NORMWERT-Studie:  
SEP nach Vibration / mechanischem Impuls**

**Dokumentationsbogen Anamnese / klinische Untersuchung (Lagesinn)**

*Daten*

Initialen:	Geburtsdatum:	Alter:
Geschlecht:	Körpergröße:      cm	Schuhgröße:

*Anamnese*

Diabetes:	<input type="checkbox"/>	Nein
Alkohol regelmäßig:	<input type="checkbox"/>	Nein
Bekannte Neuropathie:	<input type="checkbox"/>	Nein
Neuropathie-Symptome:	+	Kribbeln, Brennen, Stechen,
	-	Hypästhesie, Unsicherheit im Dunkeln,
Temperaturempf.	veg.	Nägelwachstum, Haut glänzend, Behaarung, Schweißstörung, orthostatische Reaktion?
	<input type="checkbox"/>	Nein
Chron. Gesichtsschmerz:	<input type="checkbox"/>	Nein

*Körperliche Untersuchung*

Oberflächliche Sensibilität an den Extremitäten:	<input type="checkbox"/>	o. p. B.
Pallästhesie an den Extremitäten (<50.LJ: Daumen und GZ-Grundgelenk 8/8, ≥50.LJ: Daumen ≥7/8, GZ-Grundgelenk ≥6/8):	<input type="checkbox"/>	o. p. B.
Lagesinn distal in Daumen- und GZ-Grundgelenk:	<input type="checkbox"/>	o. p. B.
Romberg-Stehversuch, Liniengang:	<input type="checkbox"/>	o. p. B.
Temperaturempfindung Hand und Fuß	<input type="checkbox"/>	o. p. B.
Spitz-Stumpf-Diskrimination Hand und Fuß	<input type="checkbox"/>	o. p. B.
Trophische Störungen an Extremitäten / Schweißstörung:	<input type="checkbox"/>	keine
Muskeleigenreflexe, Pyramidenbahnzeichen:	<input type="checkbox"/>	o. p. B.
Grobe Kraft:	<input type="checkbox"/>	o. p. B.

*Einschluß / Ausschluß*

Aufgeklärt, eigenhändige Unterschrift:	<input type="checkbox"/>	Ja
Alter 20 – 80 Jahre	<input type="checkbox"/>	Ja
Herzschrittmacher, implantierte Geräte	<input type="checkbox"/>	Nein
Medikamente, die eine Neuropathie verursachen können	<input type="checkbox"/>	Nein
Ekzematöse, exsudative oder infektiöse Hauterkrankung	<input type="checkbox"/>	Nein
Akute Erkrankung	<input type="checkbox"/>	Nein
Normgerechte Neurographie des N. tibialis, medianus und N. suralis sowie Tibialis- und Medianus-SEP	<input type="checkbox"/>	Ja

alle Kästchen  angekreuzt?

**Stimulation der Mechanorezeptoren peripherer Nerven durch mechanische taktile Reizung (Bestreichen, Vibration, mechanischer Impuls, passive Lageänderung) und Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP): Elektrophysiologische Diagnostik von Sensibilitätsstörungen bei Morbus Parkinson.**

Neurologische Klinik, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen  
Dres. Frischholz & Liske / cand. med. Max Hollweck  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
72076 Tübingen  
Telefon 07071/29-0  
Fax 07071/29-5928

*Studienleiter: Prof. Dr. W. Maetzler*

### Information zum Datenschutz

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in anonymisierter (ohne Namensnennung) Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen und elektronisch erfasst.

Die Zuordnung der erhobenen Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer laufenden Nummer der Probandenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren aufbewahrt.

Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

### Einwilligungserklärung

**Ich erkläre mich der Verwendung der im Rahmen der Studie „*Stimulation der Mechanorezeptoren peripherer Nerven durch mechanische taktile Reizung (Bestreichen, Vibration, mechanischer Impuls, passive Lageänderung) und Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP): Elektrophysiologische Diagnostik von Sensibilitätsstörungen bei Morbus Parkinson*“ erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jeder Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.**

\_\_\_\_\_  
Tübingen, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name des Probanden /  
der Probandin in Blockschrift

\_\_\_\_\_  
Tübingen, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name des aufklärenden Arztes in  
Blockschrift

## Universitätsklinikum Tübingen



### Neurologische Klinik

#### Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Neurologische Klinik □ Hoppe-Seyler-Straße 3 □ 72076 Tübingen

### **Stimulation der Mechanorezeptoren peripherer Nerven durch mechanische taktile Reizung (Bestreichen, Vibration, mechanischer Impuls, passive Lageänderung) und Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP): Elektrophysiologische Diagnostik von Sensibilitätsstörungen bei Morbus Parkinson.**

Neurologische Klinik, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen  
Dres. Frischholz & Liske / cand. med. Max Hollweck  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
72076 Tübingen  
Telefon 07071/29-0  
Fax 07071/29-5928

**Studienleiter: Prof. Dr. W. Maetzler**

### **Informationsblatt und Einverständniserklärung**

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

elektrophysiologische Diagnostik (Nervenleitungsuntersuchungen) ist in der Untersuchungsroutine verschiedener neurologischer Erkrankungen seit mehreren Jahrzehnten etabliert und wird täglich in zahlreichen Krankenhäusern und Arztpraxen angewandt. Anhand spezieller elektrophysiologischer Untersuchungen sollen in der o. g. Studie neue Erkenntnisse über die Art und die Diagnosemöglichkeiten von Gefühlsstörungen durch Schädigung an Gehirn und Rückenmark und deren Ursachen gewonnen werden. Insbesondere gelingt es mit der in der klinischen Routinediagnostik etablierten Untersuchungstechnik nur unzureichend, beginnende bzw. nur einzelne Gefühlqualitäten (z.B. Berührung, Druck, Vibration) betreffende Sensibilitätsstörungen apparativ zu diagnostizieren.

Dafür werden neben einer körperlich-neurologischen Untersuchung verschiedene elektrophysiologische Messungen durchgeführt:

- **SEP: Somatosensorisch Evozierte Potentiale** stellen eine medizinische Untersuchungsmethode dar, mit deren Hilfe die Leitfähigkeit und damit die Funktionsfähigkeit von Nervenbahnen getestet werden kann. Das Prinzip beruht auf einer Reizung eines körperfernen Nerven und der Beobachtung des dadurch ausgelösten elektrischen Potentials in den verarbeitenden Regionen des Zentralnervensystems. Die Reizung erfolgt körperfern mittels einer Oberflächenelektrode (aufgelegte Kontakteinrichtung mit Leitpaste), die Ableitung ebenfalls mittels Oberflächenelektrode an der Kopfhaut. Zur Auslösung der SEP auf mechanische Reize wird folgendermaßen gereizt: Beklopfen (Stößeldurchmesser

2,5 mm, Hub 1,5 mm, vergleichbar einem Gewicht von 140g), Vibration über Kontakt durch Gummiplatte (60 Hz, Hub 1mm, vergleichbar einem Gewicht von 50g), Bestreichen der Haut durch weichen Einmal-Wattetupfer, Reizung durch passive Lageänderung (Beugung) von Finger und Zehen.

- **Neurographie:** Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) gibt an, wie schnell elektrische Impulse entlang einer Nervenfasern übertragen werden. Dazu wird der Quotient aus der Ortsdifferenz und der Zeitdifferenz eines Nervenpotentials gebildet. Hierfür wird körperfern über einem Nerven über Oberflächen Elektroden ein künstlicher Stromimpuls abgegeben und ebenfalls mittels Oberflächen Elektroden an anderer Stelle die Zeit gemessen, die der künstlich erzeugte Stromimpuls zur Weiterleitung benötigt hat.

Dabei werden im Rahmen der Studie wie oben dargestellt nur nicht-invasive Untersuchungsmethoden angewandt. Das bedeutet, dass alle Untersuchungen zur Nervenmessung mit Oberflächen Elektroden durchgeführt werden, keine Nadelstiche o.ä. zur Anwendung kommen. Dadurch entstehen für Sie keine Risiken. Gelegentlich wird der Reizstrom von manchen Personen als unangenehm bis schmerzhaft empfunden, geben Sie uns in einem solchen Falle gerne sofort während der Untersuchung Bescheid.

Die Teilnahme an der Studie ist absolut freiwillig, Sie können ein ggf. erteiltes Einverständnis jederzeit und ohne Nachteile für Sie widerrufen. Pro Proband erfolgt eine körperliche Untersuchung und Einmalmessung mit ca. 1½, maximal 2 Stunden Dauer. Die Gesamtstudiendauer wurde mit 12 Monaten angesetzt, untersucht werden insgesamt ca. 60 Probanden.

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entsteht für die Untersucher und/oder Studienleiter außer anonymisierter Auswertung der erhobenen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken keinerlei persönlicher oder finanzieller Nutzen. Die erhobenen Daten werden bereits anonymisiert elektronisch gespeichert und in dieser Form 10 Jahre aufbewahrt. Aus dieser elektronischen Speicherform ist keine Rückführung auf Ihre Person mehr möglich. Ein Widerruf Ihrer Einwilligung nach Studienteilnahme und Anonymisierung der Daten hat somit keine Konsequenzen.

#### **Einwilligungserklärung**

**Ich erkläre mich nach ausreichender Bedenkzeit mit der Teilnahme an der Studie „*Stimulation der Mechanorezeptoren peripherer Nerven durch mechanische taktile Reizung (Bestreichen, Vibration, mechanischer Impuls, passive Lageänderung) und Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP): Elektrophysiologische Diagnostik von Sensibilitätsstörungen bei Morbus Parkinson.*“ einverstanden.**

**Ich wurde ausführlich durch Dr. \_\_\_\_\_ über den Grund der Durchführung, den Ablauf und eventuelle Risiken der Studie sowie die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit ohne Nachteile für mich jederzeit widerrufen zu können, aufgeklärt.**

**Alle Fragen zur Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.**

\_\_\_\_\_  
Tübingen, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name des Probanden /  
der Probandin in Blockschrift

\_\_\_\_\_  
Tübingen, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name des aufklärenden Arztes in  
Blockschrift