

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
neurovaskuläre Erkrankungen

**Elektrophysiologische Diagnostik von Polyneuropathien
mittels somatosensibel evozierter Potentiale und der
sympathischen Hautantwort**

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

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

**vorgelegt von
Spielmann, Annika Luise, geb. Burghardt**

2023

Dekan Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

Tag der Disputation 20.06.2023

Abkürzungsverzeichnis

ASR Achillessehnenreflex

DML distal motorische Latenz

EMG Elektromyographie

MSAP Muskelsummenaktionspotential

NH Nullhypothese

NLG Nervenleitgeschwindigkeit

Nn. Nervi

NPL N. plantaris lateralis

NPM N. plantaris medialis

NPP N. peronaeus profundus

n.s. nicht signifikant

PNP Polyneuropathie

PSR Patellarsehnenreflex

QSART Quantitativer Sudomotorischer Axon Reflex Test

QSR Quantitative Sensorische Testung

R-NG Routine-Neurographie

SEP somatosensibel evoziertes Potential

SEP Tib somatosensibel evoziertes Potential des Nervus tibialis

SD standard deviation, deutsch: Standardabweichung

SDG Sensibler distaler Gradient

SFNP small fibre Neuropathie

SNAP sensibles Nervenaktionspotential

SSR Sympathische Hautantwort

V.a. Verdacht auf

vs. versus

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	12
1. Einleitung	14
1.1. Polyneuropathien	14
1.2. Anatomische und physiologische Grundlagen	16
1.2.1. Anatomie der peripheren Nerven des Beines	16
1.2.2. Entstehung und Ausbreitung eines Nervenaktionspotentials	17
1.2.3. Das vegetative Nervensystem und die Sympathische Hautantwort	18
1.2.4. Anatomie des somatosensorischen Systems	19
1.3. Standarddiagnostik und Routine-Neurographie bei Verdacht auf Vorlie-	
gen einer Polyneuropathie und deren Einschränkungen	20
1.4. Somatosensibel evozierte Potenziale	22
1.4.1. Bisherige Einsatzgebiete	22
1.4.2. SEPs der Nn. planteres medialis et lateralis und des N. peronaeus	
profundus	23
1.5. Fragestellung und Nullhypothesen/Zielsetzung	24
1.5.1. Nullhypothesen	25

2. Material und Methoden	27
2.1. Material	27
2.1.1. Hard- und Software	27
2.1.2. Elektroden	27
2.2. Studienaufbau	28
2.3. Patientenkollektiv	29
2.4. Versuchsablauf	29
2.5. Methoden	30
2.5.1. Vorbereitung des Probanden	34
2.5.2. Sympathische Hautantwort	34
2.5.3. Motorische Neurographie und F-Wellen-Untersuchung	35
2.5.4. Sensible Neurographie	39
2.5.5. Erfassung der somatosensibel evozierten Potentiale	42
2.6. Einordnung der erfassten Parameter, Berechnungen und statistische Analyse	45
2.6.1. Entscheidung über Schädigungsmuster	45
2.6.2. Schmerzbedingt abgebrochene und aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen	45
2.6.3. Verdacht auf Small-Fiber-Neuropathie	46
2.6.4. Statistische Analyse	46
3. Ergebnisse	48
3.1. Patientenkollektiv	48
3.2. Körperliche Untersuchung	48
3.3. Sympathische Hautantwort	50
3.4. Neurographien des N. tibialis, N. peronaeus und N. suralis	50
3.4.1. Motorische Neurographie des N. tibialis	50
3.4.2. Motorische Neurographie des N. peronaeus	50

3.4.3.	Sensible Neurographie des N. suralis	51
3.4.4.	Routine-Neurographie: Schädigungsmuster	52
3.5.	Sensible Neurographie der Nn. plantares medialis et lateralis und des N. peroneus profundus	52
3.5.1.	Sensible Neurographie des N. plantaris medialis	52
3.5.2.	Sensible Neurographie des N. plantaris lateralis	53
3.5.3.	Sensible Neurographie des N. peroneus profundus	53
3.6.	SEP-Diagnostik	54
3.6.1.	SEP-Diagnostik des N. tibialis	55
3.6.2.	SEP-Diagnostik des N. plantaris medialis	55
3.6.3.	SEP-Diagnostik des N. plantaris lateralis	57
3.6.4.	SEP-Diagnostik des N. peroneus profundus	57
3.6.5.	Eigenschaften der pathologischen Befunde in der SEP-Diagnostik	58
3.7.	Vergleich von Routine-Neurographie und erweitertem Messprogramm .	58
3.8.	Vergleich von Routine-Neurographie und erweitertem Messprogramm unter Berücksichtigung klinischer Kriterien	60
3.8.1.	Vergleich zwischen Routine-Neurographie und SSR-Diagnostik unter Berücksichtigung klinischer Kriterien	60
3.8.2.	Vergleich zwischen Routine-Neurographie und distaler sensibler Neurographie unter Berücksichtigung klinischer Kriterien .	62
3.8.3.	Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Vibrationsempfinden	62
3.8.4.	Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Reflexstatus	65
3.8.5.	Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom sensiblen distalen Gradienten	67

3.8.6.	Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Romberg-Stehversuch	69
3.8.7.	Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Liniengang	71
3.8.8.	Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom vorliegenden Verdacht auf Small-Fiber-Neuropathie	73
4.	Diskussion	76
4.1.	Das Patientenkollektiv und die körperliche Untersuchung	76
4.2.	Die Sympathische Hautantwort	76
4.3.	Die Routine-Neurographie	77
4.3.1.	Methodik in der Routine-Neurographie: Fehlerquellen und Probleme der motorischen und sensiblen Neurographie sowie der F-Wellen-Untersuchung	77
4.3.2.	Sensitivität der Routine-Neurographie	78
4.4.	Die distale sensible Neurographie der Nn. plantares medialis et lateralis und peroneus profundus	80
4.5.	Erfassung und Eigenschaften der somatosensibel evozierten Potentiale .	81
4.5.1.	Registrierung der somatosensibel evozierten Potentiale	81
4.5.2.	Auswertung des somatosensibel evozierten Potentials	82
4.5.3.	Eigenschaften der pathologischen Befunde in der SEP-Diagnostik	83
4.5.4.	Vergleich der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP und der distalen sensiblen Neurographie	84
4.6.	Vergleich von Routine-Neurographie und erweitertem Messprogramm .	86
4.6.1.	Schmerzbedingte Einschränkung der Messungen	86
4.6.2.	Aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen	87
4.6.3.	Durchführbarkeit	87

4.6.4.	Das Auftreten von pathologischen Ergebnissen unter Berücksichtigung von klinischen Parametern	88
4.7.	Schlussfolgerung	92
4.7.1.	Grenzen der Routine-Neurographie	92
4.7.2.	Durchführbarkeit des erweiterten Messprogramms	93
4.7.3.	Wer profitiert von der SEP-Diagnostik der Nn. plantares medialis et lateralis und des N. peroneus profundus?	93
5.	Zusammenfassung	95
A.	Normwerttabellen	99
B.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	103
	Literaturverzeichnis	103

Abbildungsverzeichnis

1.1. Stimulationorte für die distale sensible Neurographie und die SEPs der NPM, NPL und NPP	24
2.1. Anamnesebogen Seite 1	31
2.2. Anamnesebogen Seite 2	32
2.3. Ablauf Messung Elektrophysiologie	33
3.1. Beispiel: normwertiges SEP des NPM	55
3.2. Beispiel: normwertiges SEP des NPL	56
3.3. Beispiel: normwertiges SEP des NPP	56
3.4. Vergleich der Anzahl von normalen und pathologischen Ergebnissen zwischen R-NG und SEP-Diagnostik	59
3.5. Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vibrationsempfinden	64
3.6. Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Reflexstatus	66
3.7. Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom SDG	68
3.8. Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Romberg-Stehversuch	70
3.9. Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Liniengang	72
3.10. Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom V.a. SFNP	75

4.1. Eigenschaften pathologischer SEPs 85

Tabellenverzeichnis

3.1. Höhe des SDG	49
3.2. Motorische Neurographie des N. tibialis	50
3.3. Motorische Neurographie des N. peroneus	51
3.4. Sensible Neurographie des N. suralis	51
3.5. Sensible Neurographie des NPM	53
3.6. Sensible Neurographie des NPL	53
3.7. Sensible Neurographie des NPP	54
3.8. SEP Tib	56
3.9. SEP NPM	57
3.10. SEP NPL	57
3.11. SEP NPP	58
3.12. Eigenschaften der pathologischen Befunde in der SEP-Diagnostik	58
3.13. Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik: Anteil normaler und pathologischer Ergebnisse	59
3.14. Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom klinischen Befund	61
3.15. Anteil der pathologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung klinischer Kriterien: Vergleich R-NG und SSR	62
3.16. Anteil der pathologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung klinischer Kriterien: Vergleich R-NG und distale sensible Neurographie	63

3.17. Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vibrationsempfinden: Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik	63
3.18. Vibrationsempfinden: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik	65
3.19. Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Reflexstatus: Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik	67
3.20. Reflexstatus: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP	67
3.21. Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom SDG: Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik	69
3.22. SDG: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik	69
3.23. Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Romberg-Stehversuch: Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik	71
3.24. Romberg-Stehversuch: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik	71
3.25. Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Liniengang: Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik	73
3.26. Liniengang: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik	73
3.27. Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom V.a. SFNP: Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik	74
3.28. V.a. SFNP: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG und SEP-Diagnostik	74
A.1. Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des N. tibialis	99
A.2. Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des NPM	100
A.3. Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des NPL	101
A.4. Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des NPP	102

1. Einleitung

1.1. Polyneuropathien

Die Polyneuropathie (PNP) ist eine generalisierte Erkrankung des peripheren Nervensystems. Sie manifestiert sich durch motorische Auffälligkeiten wie schlaffe Paresen und Ausfälle der Muskeleigenreflexe, Sensibilitätsstörungen (Störungen des Oberflächenempfindens, der Pallästhesie, des Temperatur- und Schmerzempfindens, Missempfindungen) und vegetative Symptome (Blasenstörung, Impotenz, trophische Störungen von Haut und Gelenken, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, fehlende Schweißsekretion) [27] [44] [51].

In Deutschland stellen Diabetes mellitus (34,8% der Fälle) und Alkoholabusus (11,1% der Fälle) die häufigsten erworbenen Ursachen der PNP dar [32] [14].

Weitere Ursachen reichen von Stoffwechselerkrankungen (z.B. Porphyrien, Hypothyreose, Urämie) und toxischen Schädigungen (z.B. durch Cisplatin, Isoniazid, Arsen) über System- und Autoimmunerkrankungen (z.B. Amyloidosen, Sjögren-Syndrom), paraneoplastische (Denny-Brown-Syndrom) zu Malnutritions- und Malabsorptionssyndromen (z.B. Vitamin-B12-Mangel)[26] sowie Infektionskrankheiten (z.B. HIV-assoziierte PNP). Des Weiteren existieren hereditäre Formen von Neuropathien wie die hereditären sensibel-autonomen Neuropathien (HSAN I-IV), die hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien (HMSN I-VII), und die hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druck-

läsionen (HNPP)[32] [14] [51]. In ca. 20% der Fälle bleibt die PNP ohne erkennbare Ursache [32].

Man unterscheidet anhand des Verteilungsmusters betroffener Fasern generalisierte Manifestationstypen (symmetrische oder asymmetrische) und fokale Manifestationstypen (Schwerpunktneuropathie oder Mononeuropathie). Aufgrund der Beteiligung bestimmter Fasertypen werden sensible, motorische oder gemischte Manifestationstypen unterschieden. Zudem kann ein bevorzugter Befall der großkalibrigen, dick bemarkten Fasern oder der dünnen, wenig oder nicht bemarkten Fasern auftreten; letzterer wird als sog. „Small-Fiber-Neuropathie“ (SFNP) bezeichnet [8].

Der symmetrisch-sensible Manifestationstyp ist typisch für das Frühstadium einer PNP und tritt bei alkoholtoxischen und einem Großteil der diabetischen PNP auf [32]. Typisch für diese Manifestation sind die distal betonten, symmetrischen Sensibilitätsstörungen und der Verlust der Muskeleigenreflexe, meist beginnend mit dem Achillessehnenreflex (ASR). Im weiteren Verlauf erfolgt die Progression der Symptome typischerweise zentripetal. Im fortgeschrittenen Stadium ist die häufigste Form einer diabetischen PNP die symmetrische, sensomotorische Neuropathie [32] [67] [18] [24] [68].

Eine besondere Form der Neuropathie ist die oben erwähnte SFNP. Als mögliche Erscheinungsform einer diabetischen Neuropathie wurde sie erstmals 1976 von Brown et al. nachgewiesen [8]. Die SFNP betrifft vorwiegend oder ausschließlich dünne somatische oder autonome Fasern. Zu diesen gehören zum einen unmyelinisierte Fasern, deren Durchmesser meist zwischen $1,0\mu\text{m}$ und $1,6\mu\text{m}$ liegt und die in den meisten somatischen Nerven in vierfacher Anzahl der myelinisierten Fasern vorliegen, und zum anderen kleine myelinisierte Fasern von $<7\mu\text{m}$ Durchmesser, die 32-45% der myelinisierten Fasern stellen [58] [59] [46].

Die SFNP präsentiert sich typischerweise mit Positivphänomenen (Reizsymptomen) wie

schmerzhaften Parästhesien und Allodynie, wohingegen andere klinische Zeichen einer PNP der großkalibrigen Fasern wie Pallhypästhesie und verminderte Muskeleigenreflexe oft fehlen oder nur schwach ausgeprägt sind. Autonome Symptome umfassen Trockenheit von Augen oder Mund, einschießende Gesichtsrötung, abnormale Schweißsekretion an Extremitäten und im Gesichtsbereich, kalte Füße und Verfärbung der Haut, diabetische Gastroparese und sexuelle Dysfunktion sowie orthostatische Dysregulation [55]. Die klinische Diagnostik ist oft schwierig, da diese typischen Symptome häufig fehlen oder sich nicht offensichtlich erkennbar manifestieren [76]. Zudem existiert kein in der Routinediagnostik etabliertes elektrophysiologisches Nachweisverfahren. Zur diagnostischen Sicherung wird z.B. die Quantitative Sensorische Testung (QST) und der QSART (Quantitativer Sudomotorischer Axon Reflex Test) durchgeführt [5], die zum einen sehr zeitintensiv sind (QST Untersuchungsprotokoll des Deutschen Forschungsverbands Neuropathischer Schmerz ca. 30min [66]), zum anderen stark von den subjektiven Patientenangaben abhängen oder spezielle Materialausstattung benötigen. Objektive Tests sind Nerven- und Hautbiopsien, die den großen Nachteil der Invasivität mit sich bringen.

1.2. Anatomische und physiologische Grundlagen

1.2.1. Anatomie der peripheren Nerven des Beines

Der N. ischiadicus entspringt dem Plexus sacralis und bildet sich aus den Rückenmarksegmenten L4-S3 [62]. Er verläuft durch das Foramen infrapiriforme und gelangt zwischen den Flexoren des Oberschenkels weiter nach distal, wo er sich vor dem Eintritt in die Fossa poplitea in den N. peroneus communis und den N. tibialis aufteilt. Der N. peroneus communis schlingt sich in seinem Verlauf kurz unterhalb oder auf Höhe des Caput fibulae um die Fibula, bevor er sich in den N. peroneus superficialis und den N. peroneus profundus aufteilt. Ein weiterer Ast des N. peroneus communis, der R.

communicans peronaei, verbindet sich mit einem Ast des N. tibialis zum rein sensiblen N. suralis und versorgt die laterale Unterschenkelseite, die laterale Knöchelregion und die laterale Fußaußenseite [69]. Der N. peronaeus profundus (NPP) verläuft durch die Extensorenloge nach distal, wo er motorische Äste an die Muskeln dieser Gruppe, zu der auch der M. extensor digitorum brevis gehört, abgibt und versorgt sensibel das Hautareal zwischen dem ersten und zweiten Zeh [69]. Der N. tibialis verläuft zwischen den Flexorengruppen des Unterschenkels nach distal und gelangt durch den Malleolarkanal zur Fußsohle [71]. Seine Endäste sind die Nn. plantares medialis und lateralis (NPM und NPL). Sie versorgen motorisch Teile der Fußinnenmuskulatur und mit weiteren Endverzweigungen die Haut der Fußsohle. Die Nn. digitales plantares communes et proprii (aus dem NPM) erreichen dabei die plantaren Flächen der ersten dreieinhalb Zehen und die Dorsalseite ihrer Endglieder, die Nn. digitales plantares proprii (aus dem NPL) die lateralen eineinhalb Zehen [69].

1.2.2. Entstehung und Ausbreitung eines Nervenaktionspotentials

Die Erregung einer Nervenfaser führt zu einer lokalen Depolarisation der Membran und wird elektrotonisch und durch das Ausbilden von Aktionspotentialen entlang der Membran der Nervenzelle fortgeleitet. Diese Aktionspotentiale entstehen, sobald eine ankommende Depolarisation ein Schwellenpotential erreicht, was ein Öffnen spannungsabhängiger Natriumkanäle und einen Natriumeinstrom zur Folge hat [34] [43]. In marklosen Nervenfasern findet eine kontinuierliche Erregungsausbreitung statt, in markhaltigen Nervenfasern dagegen eine saltatorische [36]. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung wird von verschiedenen Parametern, unter anderem von Faserdurchmesser, der Dicke der Myelinscheide, der Länge der Internodalsegmente und der Temperatur des leitenden Nerven bestimmt [81].

1.2.3. Das vegetative Nervensystem und die Sympathische Hautantwort

Das vegetative Nervensystem wird von Sympathikus, Parasympathikus und dem intramuralen (Darmnerven-) System gebildet. Es entzieht sich größtenteils der willkürlichen Steuerung. Sympathikus und Parasympathikus haben weitgehend antagonistische Effekte auf die Körperfunktionen. Der Sympathikus bewirkt u.a. eine Herzfrequenzsteigerung, eine Erhöhung des Blutdrucks, der Atemfrequenz und der Schweißsekretion, wohingegen der Parasympathikus die Herzfrequenz und den Blutdruck senkt und aktivierend auf die Magen-Darm-Tätigkeit wirkt [72] [69]. Die Sympathische Hautantwort (SSR) ist ein polysynaptischer Reflex und wird durch unerwartete emotionale und sensorische Reize unterschiedlicher Qualitäten ausgelöst (in der elektrophysiologischen Messung durch elektrische Nervenstimulation oder akustische Reize) [45]. Der posteriore Hypothalamus oder die Formatio reticularis des oberen Hirnstamms sind an seiner Entstehung beteiligt [2]. Die sympathischen Efferenzen verlaufen von Hypothalamus und Hirnstamm ungekreuzt ipsilateral im Seitenstrang nach distal. Im Seitenhorn des Rückenmarks findet die Umschaltung auf präganglionäre Neurone statt, die dann das Rückenmark über die Vorderwurzeln verlassen. In den paravertebralen Ganglien, die den Truncus sympathicus bilden, wird auf postganglionäre Neurone umgeschaltet. Die sympathisch-sudomotorischen Fasern erreichen in peripheren Nerven die Schweißdrüsen der Haut, wo sie die Schweißsekretion auslösen, dabei innervieren Fasern aus den Spinalsegmenten Th2/3-4 die Schweißdrüsen der Hände und aus den Spinalsegmenten Th10-L2 die Füße [69]. Die prä- und postganglionären Neurone unterscheiden sich in ihrem Myelinisierungsgrad. Die präganglionären Neurone sind myelinisiert, wohingegen die postganglionären Neurone marklose C-Fasern sind [2] [41].

Die Erfassung der SSR kann beim Vorliegen einer PNP Anhalt für die Beteiligung auto-

nomer Fasern ergeben. Dabei wird die autonome Reaktion auf einen sensorischen Überraschungsreiz überprüft, indem man die Aktivierung von Schweißdrüsen durch damit verbundene Potentialveränderungen der Hautoberfläche misst. Die erfassten Latenzen sind im Gegensatz zu den Amplituden relativ stabil und zeigen nur geringe Variabilität [35]. Vor allem die marklosen C-Fasern, die hauptsächlich zur Latenzbildung beitragen, können durch diese Parameter beurteilt werden [63] [45] [41].

1.2.4. Anatomie des somatosensorischen Systems

Das somatosensorische System vermittelt Berührungs-, Druck-, Schmerz-, Temperaturempfinden sowie Propriozeption. Nach seinem Verlauf im Rückenmark werden das mediale Lemniskussystem (auch Hinterstrangsystem genannt) und das anterolaterale System (auch Vorderseitenstrangsystem genannt) unterschieden.

Das mediale Lemniskussystem übermittelt die epikritische Sensibilität und beinhaltet die Hinterstränge samt deren zuführenden Afferenzen aus der Peripherie, die Hinterstrangkerne, den medialen Lemniskus, den ventrobasalen Thalamuskern, den Tractus thalamocorticalis und die primär sensible Rinde. Außerdem gehören hierzu ein Teil des Vorderseitenstrangs (der sogenannte Tractus neospinothalamicus) sowie der Tractus spino-cervicalis [78]. Das anterolaterale System führt die Bahnen der protopathischen Sensibilität. Zu ihm „zählen Teile des Vorderseitenstrangs (Tractus palaeo-spinothalamicus und Tractus spinoreticularis), der Formatio reticularis des Hirnstamms sowie einige Kerne des medialen Thalamus und deren kortikale Projektionsgebiete“ [78].

Die endenden Axone der Somatosensorik erreichen den Kortex im primär-sensiblen Areal SI (Brodmann Areale 3a, 3b, 1, 2) und im sekundär-sensiblen Areal SII (Brodmann Areale 40 und 43) [6]. SI ist auf dem Gyrus postcentralis (einem Teil des anterioren parietalen Kortex) lokalisiert und ist somatotopisch entsprechend Dermatopen und der Innervationsdichte sensibler Rezeptoren aufgebaut. Es repräsentiert v.a. kontralaterale Projektionen. Das kleinere SII ist dem SI benachbart und am Fuß des Gyrus postcentra-

lis und im parietalen Operculum lokalisiert. Es repräsentiert bilaterale Projektionen [6] [23] [41].

1.3. Standarddiagnostik und Routine-Neurographie bei Verdacht auf Vorliegen einer Polyneuropathie und deren Einschränkungen

Die körperliche Untersuchung zur Frage des Vorliegens einer PNP umfasst die Überprüfung von Motorik (Kraftgrade, Reflexstatus, Muskelatrophik), Sensorik (Oberflächenempfinden, Vibrationsempfinden, Temperaturempfinden, Lagesinn, Spitz-Stumpf-Diskrimination) sowie das gezielte Ermitteln vegetativer Symptome (Veränderung von Nagel und Haarwachstum, glänzende Haut, Hypo-/Anhidrosis, Testen auf orthostatische Dysregulation) [14]. Besonders das Testen von Vibrationsempfinden und der Muskeleigenreflexe ist ein sensitives klinisch-diagnostisches Mittel zur Erfassung einer PNP der dick bemarkten Fasern [39].

Neben der klinischen Untersuchung ist jedoch die Elektroneurographie die wichtigste Untersuchungsmethode zur objektiven Funktionsüberprüfung peripherer Nerven [4]. Zur Frage einer distal-symmetrischen Neuropathie werden hauptsächlich die motorische Neurographie des N. tibialis und des N. peroneus beziehungsweise die sensible Neurographie der Nn. suralis und peroneus superficialis zur Diagnostik eingesetzt [33], meist jedoch nur die motorische Neurographie des N. tibialis und die sensible Neurographie des N. suralis. Die motorische Neurographie des N. tibialis wird oftmals durch Ableitung der F-Wellen-Antwort ergänzt. Zur üblicherweise durchgeführten Neurographie zur Klä-

rung der Frage nach dem Vorliegen einer PNP gehören die motorischen Neurographien und F-Wellen-Untersuchungen des N. tibialis und des N. peroneus und die sensible Neurographie des N. suralis (diese Untersuchungen werden im Weiteren unter dem Begriff „Routine-Neurographie“ (R-NG) zusammengefasst und als solche definiert) [70]. Diese elektrophysiologischen Untersuchungen sind einfach durchzuführen und schon seit vielen Jahren in der Klinik gut etabliert. Dennoch stellt sich die Diagnosestellung einer PNP bei vielen Patienten mit entsprechenden klinischen Zeichen schwierig dar, wenn die R-NG diskrepanz zur klinischen Einschätzung normale Ergebnisse liefert [60].

Eine Methode, die Funktion der kleinen, unmyelinisierten Fasern des autonomen Nervensystems zu überprüfen, ist die Erfassung der SSR. Sie resultiert aus Potentialveränderungen der Haut, die durch von sudomotorischen autonomen Nervenfasern angeregte Aktivität der Schweißdrüsen entsteht [74] [63]. Allerdings ist die SSR in ihrer Sensitivität eingeschränkt [75] [2] [49]. Des Weiteren existieren noch spezielle Untersuchungsmethoden wie die QST-Testung, welche die Hautsensibilität bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen analysiert und dabei auch die Funktion der kleinen, unmyelinisierten Fasern des autonomen Nervensystems überprüft, und die QSART-Testung, bei der die postganglionäre sympathisch-cholinerge sudomotorische Funktion mittels Erfassung der Schweißproduktion auf cholinerge Stimulation überprüft wird [66] [37]. Nachteile dieser Tests im Gegensatz zur SSR ist neben dem hohen zeitlichen Aufwand jeweils die große Subjektivität der Testung (QST) und die benötigte spezielle Materialausstattung (QSART) [66] [37].

Die NPM und NPL sowie der NPP sind aufgrund ihrer weit peripheren Lage, ihrer teils oder ausschließlichen sensiblen Faserpopulation und damit frühen, auch subklinischen Beteiligung [31] für die Frühdiagnostik einer PNP besonders geeignet. Dieser Einschätzung entspricht auch das Ergebnis einer Studie von Nodera et al. (2002), die zeigen

konnte, dass die distale sensible Neurographie des NPM v.a. die großkalibrigen Fasern erfasst und früh im Verlauf einer PNP Auffälligkeiten aufweist [54]. Oh et al. (2001) konnten bei Patienten mit unauffälliger R-NG, die klinische Zeichen einer PNP zeigten, mittels Nadelneurographie, also durch Ableitung über Nadelelektroden, die durch die Haut in Nervennähe platziert werden, das Vorliegen einer Neuropathie nachweisen [60]. Der Einsatz von Nadelelektroden im klinischen Alltag ist allerdings kritisch zu bewerten, denn sie bringen das Problem der höheren Schmerzbelastung, der Infektionsgefahr und der erschwerten Reproduzierbarkeit und des größeren Aufwandes mit sich.

Die sensible orthodrome Neurographie der NPM und NPL über Oberflächenelektroden ist in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, denn sie weist auch bei gesunden Probanden eine starke Altersabhängigkeit auf [54]. Insbesondere ab dem 60. Lebensjahr tritt eine hohe Ausfallquote auf, sodass zwischen pathologischem und „physiologischem“ Potentialausfall nicht unterschieden werden kann [31] [25]. Frischholz et al. konnten Normwerte für die SNAP der NPM, NPL und NPP erstellen, die aufgrund der hohen physiologischen Ausfallraten nur bis zu bestimmten Altersgrenzen (60., 40. und 50. Lebensjahr für jeweils SNAP der NPM, NPL und NPP) gelten [28]. Zur Auswertung der SNAP der NPM, NPL und NPP in dieser Arbeit wurden die von Frischholz et al. erstellen Normwerttafeln herangezogen. Die Neurographie der NPM, NPL und NPP wird im Weiteren abgrenzend zur sensiblen Neurographie des N. suralis als „distale sensible Neurographie“ bezeichnet.

1.4. Somatosensibel evozierte Potenziale

1.4.1. Bisherige Einsatzgebiete

Die Erfassung der somatosensibel evozierten Potentiale (SEPs) wird zur Untersuchung proximaler Nervensegmente und der zentralen sensiblen Bahnen, zur Prognosestellung

bei komatösen Patienten mit vermuteter ausgeprägter zerebraler Schädigung sowie bei Patienten mit Rückenmarksläsion eingesetzt [79]. Veränderungen von Latenzen und Amplituden können, wenngleich nicht pathognomonisch, so doch richtungsweisend für die Diagnostik von Myelopathien, Multipler Sklerose und vielen weiteren neurologischen Erkrankungen sein [79] und werden zum intraoperativen Neuromonitoring seit vielen Jahren eingesetzt [57].

Die SEP-Diagnostik ist nicht-invasiv und einfach durchzuführen. Dabei wird ein elektrischer Reiz über einem sensiblen (bzw. gemischt motorisch-sensiblen) Nervenstamm appliziert und Fernfeldpotentiale über dem sensiblen Kortex oder Potentiale über bestimmten peripheren Abschnitten (z.B. Erb'schem Punkt, über Rückenmarkssegmenten) abgeleitet [78]. Hierdurch wird eine Etagenableitung möglich, womit periphere von zentralen sensiblen Läsionen differenziert werden können. Am Bein werden insbesondere das SEP des N. tibialis (SEP Tib) mit Ableitung über dem sensiblen Kortex (als sog. Skalp-SEP) zur Diagnostik einer PNP eingesetzt [83]. Die Funktion der distal des Stimulationspunkts liegenden Nervenfasern wird dabei nicht erfasst.

1.4.2. SEPs der Nn. planteres medialis et lateralis und des N. peroneus profundus

Die Funktionsprüfung der peripher gelegenen NPM, NPL und des NPP erfolgte bislang nur vereinzelt durch sensible orthodrome Neurographie, die wie oben beschrieben starke Einschränkungen aufgrund der Altersabhängigkeit aufweist. Die SEP-Diagnostik dieser distalen Nerven zur Diagnostik einer PNP ist prinzipiell möglich, aber bislang weder klinisch noch in kontrollierten Studien etabliert. So erstellten Dumitru et al. (1991) Normwerte für die SEPs des NPM und des NPL ohne jedoch eine Alters- oder Größenabhängigkeit mit einzubeziehen [16]. Frischholz et al. konnten zeigen, dass die SEPs der NPM, NPL und des NPP bei gesunden Probanden bis ins hohe Alter gut darzustellen sind und erstellten alters- und körpergrößenabhängige Normwerttabellen für diese

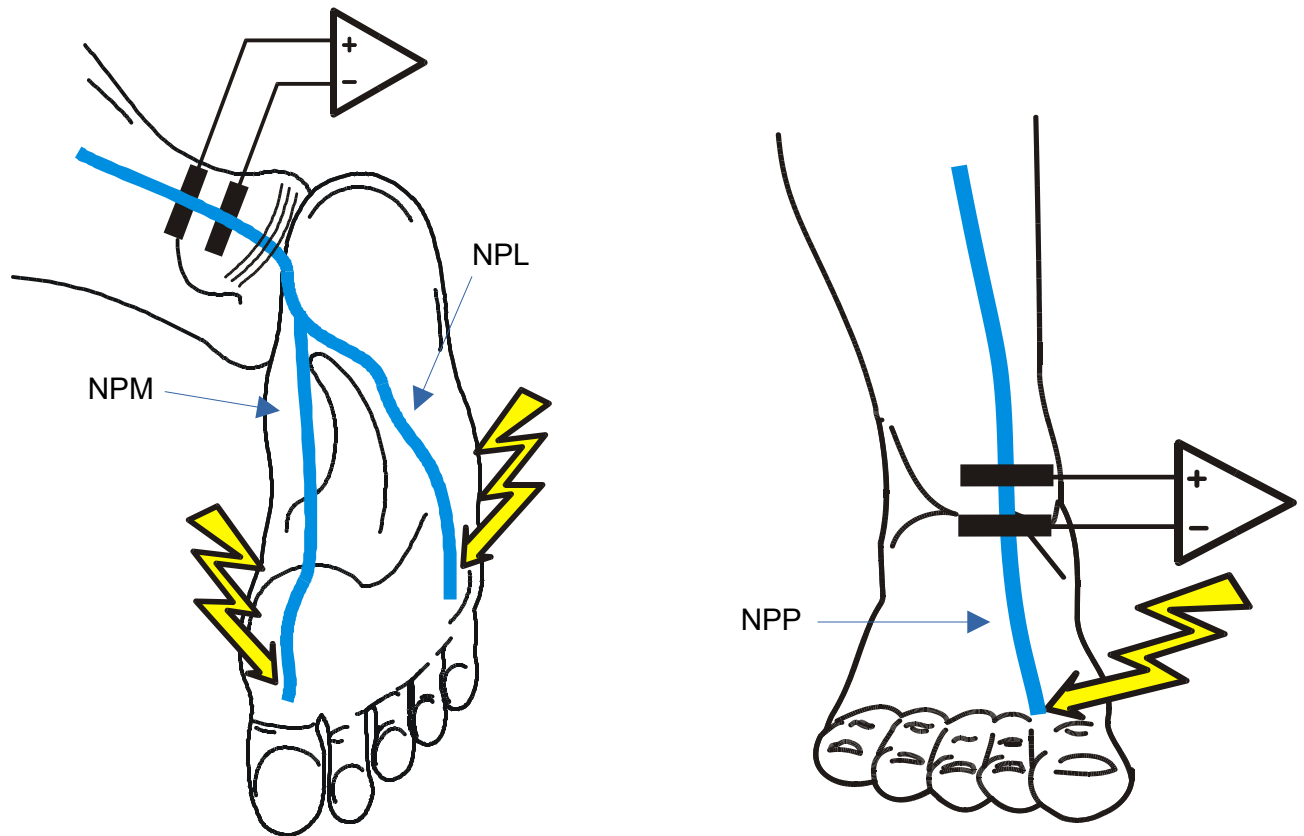


Abbildung 1.1.: Stimulationsorte für die distale sensible Neurographie und die SEPs der NPM, NPL und NPP.

Quelle: zur Verfügung gestellt von Dr. C. Frischholz, Abteilung für Allgemeine Neurologie im Elektrophysiologie-Labor am Universitätsklinikum Tübingen; nachträglich eingefügte Beschriftung der Nerven

Nerven, die in dieser Arbeit herangezogen werden [22].

1.5. Fragestellung und Nullhypothesen/Zielsetzung

Die elektrophysiologische Diagnostik zur Frage nach dem Vorliegen einer PNP umfasst die in der Klinik üblichen motorischen bzw. sensiblen Neurographien des N. tibialis, N. peroneus und N. suralis (R-NG). Diese sind im Frühstadium der PNP und bei Vorlie-

gen einer SFNP diskrepanz zum klinischen Untersuchungsbefund oftmals unauffällig. Es stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit klinischen Zeichen einer distalen bzw. beginnenden PNP oder dem Verdacht auf eine SFNP eine Frühdiagnostik mittels Ableitung der SSR, oder den SEPs und der distalen sensiblen Neurographie der NPM, NPL und NPP möglich ist (abgrenzend zur R-NG werden im Weiteren die SSR, SEP-Messung des N. tibialis und der NPM, NPL und NPP sowie die distale sensible Neurographie der NPM, NPL und NPP unter dem Begriff „erweitertes Messprogramm“ zusammengefasst).

Wir wendeten die von Frischholz et al. verfassten Normwert-Datentabellen ([22]) für die SEPs der NPM, NPL und des NPP bei Patienten mit klinischen und/oder elektrophysiologisch nachgewiesenen Zeichen einer PNP an und untersuchten das Auftreten und die Konstellation pathologischer Befunde der SEPs der NPM, NPL des NPP und verglichen sie mit den Ergebnissen der R-NG und klinisch neurologischen Untersuchungsbefunden. Es soll ein klinisch definiertes Einsatzgebiet in Abhängigkeit der Symptomatologie und Ergänzung zu den üblichen elektrodiagnostischen Verfahren beschrieben werden.

Die Erfassung der SSR soll zur Klärung der Frage beitragen, ob bei den untersuchten PNP-Patienten autonome Nervenfasern messbar im Sinne einer SFNP beteiligt sind und der Zusammenhang mit dem Auftreten pathologischer Befundkonstellationen der NPM, NPL und des NPP überprüft werden. Dabei wurde untersucht, ob ein pathologisches Ergebnis den klinischen Verdacht bestätigen kann.

Mit dieser Arbeit soll gezeigt werden, dass die Erfassung der SEPs der NPM, NPL und des NPP eine einfach durchzuführende und verlässliche Methode zur Erfassung von distalen Neuropathien darstellt und im frühen Stadium distal-symmetrischer Neuropathien der R-NG überlegen ist.

1.5.1. Nullhypothesen

Es werden folgende Nullhypothesen definiert:

- 1 Bei klinischem Verdacht auf eine SFNP unterscheiden sich die Häufigkeiten des Auftretens eines pathologischen Ergebnisses zwischen der SSR-Diagnostik und der R-NG nicht signifikant.
- 2 Im Frühstadium einer PNP unterscheiden sich die Häufigkeiten des Auftretens eines pathologischen Ergebnisses zwischen der R-NG und SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP nicht signifikant.
- 3 Beim Vorliegen einer PNP unterscheiden sich die Häufigkeiten des Auftretens eines pathologischen Ergebnisses zwischen der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP und der distal sensiblen orthodromen Neurographie derselben Nerven nicht signifikant.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Hard- und Software

Die Messungen erfolgten mit dem EMG-Gerät NicoletVikingQuest® der Firma Nicolet Biomedical Inc. (U.S.A.), das über getrennte Stimulations- und Ableiteinheiten (1-4Kanal-Ableitungen) verfügt. Zur Datenverarbeitung und -speicherung wurde die Software NicoletVikingQuest® Version 7.5.0b (© 1989-2004, Nicolet Biomedical Inc.) unter dem Betriebssystem Windows XP® auf einem Notebook der Firma Dell® verwendet.

2.1.2. Elektroden

Die Stimulation erfolgte über eine bipolare Oberflächen-Nervenreizelektrode (Kabellänge 2m, Mittenabstand Kathode-Anode 20mm) der Firma Klaus Schuler GmbH Medizintechnik, Freiburg, die mit einem elastischen Fixierband der selben Firma befestigt wurde.

Das verwendete Erdungsband (Silicon-Erdband 20*700mm, auch von Klaus Schuler GmbH Medizintechnik, Freiburg) wurde mit dem Hautdesinfektionsmittel Softasept® N Hautdesinfektionsmittel der Firma B.Braun Melsungen AG, Melsungen zur Verbesserung des Hautkontakts besprüht.

Für die motorischen Neurographien wurden zur Ableitung ARBO Patientenleitungen

(Einzelleitung mit Druckknopf (schwarz), Sicherheitskupplung (schwarz), ungeschirmt, 90cm) und ARBO Patientenleitungen (Einzelleitung mit Druckknopf (rot), Sicherheitskupplung (rot), ungeschirmt, 90cm) der Firma Kendall Medizinische Erzeugnisse GmbH, tyco Healthcare, Deutschland verwendet.

Für die sensiblen Neurographien wurden die bipolaren Oberflächenelektroden Bar Electrode (Hush Shielded 1m, 2*10mm discs, 5 pole DIN) der Firma Alpine bio-Med, Langenfeld, benutzt, die mit einem elastischen Fixierband der Firma Klaus Schuler GmbH Medizintechnik, Freiburg, befestigt wurden. Zur Herstellung eines sicheren Hautkontakts der Elektrode wurde die Elektrodencreme Genuine Grass EC2® Electrode Cream der Firma Grass Technologies Product Group, Astro-Med, Inc., West Warwick, verwendet.

Für die Ableitung der SEPs wurden Oberflächennapfelektroden der Firma Kendall Medizinische Erzeugnisse, tyco Healthcare, Deutschland, die mit der Elektrodenklebepaste der Firma Ch Medizintechnik, Braunfels, an der Kopfhaut angebracht wurden, verwendet.

2.2. Studienaufbau

Das Ethikvotum lag vor (Projekt-Nummer: 346/2010BO1, Datum: 26.08.2010). Es wurden bei freiwilligen Probanden (Alter 18 bis 85 Jahre) mit distal symmetrischen Neuropathien mit Beteiligung großkalibriger Fasern und/oder Zeichen einer SFNP die R-NG durchgeführt und die SSR, die sensiblen Neurographien und SEPs der NPM, NPL und NPP abgeleitet. Die Messungen wurden in der Abteilung für Allgemeine Neurologie im Elektrophysiologie-Labor am Universitätsklinikum Tübingen nach Schulung und unter der Aufsicht von medizin-technischen und ärztlichen Mitarbeitern durch Doktoranden durchgeführt. Die Patientendaten und die gewonnenen Messergebnisse wurden anonymisiert gespeichert und zusätzlich ausgedruckt. Die erhaltenen Messdaten wurden

tabellarisch mittels der Software Microsoft Office Excel® (unter Windows 7®) erfasst.

2.3. Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch die in der neurologischen Ambulanz und im Elektrophysiologie-Labor tätigen ärztlichen Mitarbeiter und über die Stationen unter Rücksprache mit den zuständigen Ärzten. Die möglichen Probanden wurden bei oder nach stationärer Aufnahme auf die Studie angesprochen und es wurden ihnen Informationsbögen ausgehändigt. Bevor die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, wurden die freiwilligen Probanden persönlich über die Studie informiert, alle offenen Fragen beantwortet und es wurde ausreichend Bedenkzeit eingeräumt.

In die Studie wurden 53 einwilligungsfähige Patienten im Alter von 18-85 Jahren mit klinischen Zeichen einer PNP mit Beteiligung großkalibriger Fasern und/oder Zeichen einer SFNP eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Epilepsien, Hirntumoren und Verdacht auf Hinterstrangläsionen. Weitere Ausschlusskriterien waren implantierte Geräte und Herzschrittmacher des Probanden, ekzematöse, exsudative oder infektiöse Hauterkrankungen, die die Ableitqualität der Oberflächenelektroden vermindern könnten, schwere akute Erkrankungen, bekannte Bandscheibenvorfälle und Spinalkanalstenosen.

2.4. Versuchsablauf

Der Versuchsablauf umfasste Anamnese, körperliche Untersuchung und die elektrophysiologische Untersuchung. Zunächst wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht erfasst. In der Anamnese wurde explizit nach dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, dem Alkoholkonsum, einer bekannten Neuropathie und Symptomen einer Neuropathie (u.a. Brennen, Stechen und Kribbeln, Hypästhesie, Unsicherheit im Dunkeln und

Störungen der Temperaturempfindung, jeweils mit genauer Lokalisation), zum anderen auch nach vegetativen Symptomen (verändertes Nagelwachstum, glänzende Haut, verändertes Behaarungsmuster, Schweißstörung, orthostatische Reaktion) gefragt. Bei der körperlichen Untersuchung wurden folgende sensible Qualitäten getestet: Oberflächensensibilität an den Extremitäten, Pallästhesie an den Großzehengrundgelenken und den medialen Malleolen mit der Vibrationsgabel nach Rydel-Seiffer, Lagesinn in den Großzehengrundgelenken, Spitz-Stumpf-Diskrimination an Händen und Füßen. Des Weiteren wurden Muskeigenreflexe (ASR und Patellarsehnenreflex (PSR)) und der Babinski-Reflex beidseits getestet. Außerdem wurde eine formale Kraftprüfung des gesamten Körpers durchgeführt, der Romberg-Stehversuch in Kombination mit dem Armvorhalteversuch bei offenen sowie geschlossenen Augen und der Liniengang mit offenen und geschlossenen Augen getestet. Es wurde das Vorliegen von trophischen Veränderungen der Extremitäten überprüft. Der sensible distale Gradient (SDG) wurde unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse von Oberflächensensibilität (insb. Hypästhesie und Pallästhesie), Vibrationsempfindung, Spitz-/Stumpfdiskrimination und Lagesinn der unteren Extremitäten festgelegt. Vergleiche dazu den Anamnesebogen in Abbildung 2.1 (Seite 31) und in Abbildung 2.2 (Seite 32).

Die elektrophysiologischen Messungen umfassten die Ableitung der SSR zu Händen und Füßen beidseits, die R-NG, die Erfassung des SEP Tib beidseits und die distale sensible Neurographie und Erfassung der SEPs der NPM, NPL und des NPP (Graphik zum Versuchsablauf der elektrophysiologischen Messungen in Abbildung 2.3 auf Seite 33).

2.5. Methoden

Alle genannten Normwerte entstammen Erhebungen des elektrophysiologischen Labors der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen.

NEUROPATHIE-Studie: Distale SEP

Dokumentationsbogen Anamnese / klinische Untersuchung

Daten

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

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	
Neuropathie-Symptome:	+ - veg.	<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: _____	<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
Chron. Gesichtsschmerz:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	

Einschluß / Ausschluß

Aufgeklärt, eigenhändige Unterschrift:	<input type="checkbox"/> Ja
Alter 18 – 85 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
Trophische Störungen an Extremitäten / Schweißstörung:	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> vorhanden: s. Folgeseite
Romberg-Stehversuch, Liniengang:	<input type="checkbox"/> o. p. B. <input type="checkbox"/> path.: _____

1

Abbildung 2.1.: Anamnesebogen Seite 1

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?

The diagram shows a stick figure with a circular head, a vertical torso, and horizontal arms and legs. At each of the four joints (two elbows and two knees), there is a small square box with a plus sign inside. Surrounding the figure are four rectangular assessment boxes, two on the left and two on the right. Each box contains the following text:

V: /8
OFS:
LS:
SSD:
T:
TS:

Below the figure, a legend explains the symbols:

☐ = Knie-/Ellbogengelenke
Distalen Gradienten einzeichnen.

2

Abbildung 2.2.: Anamnesebogen Seite 2

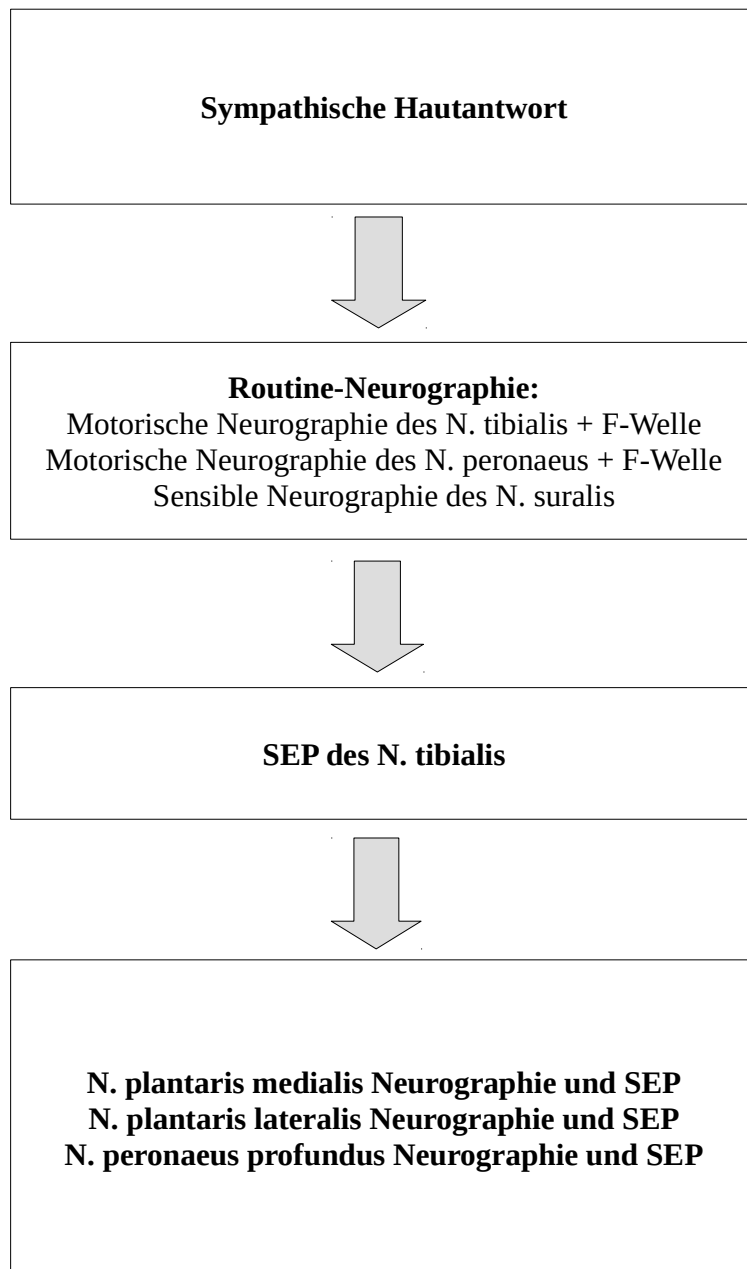


Abbildung 2.3.: Versuchsablauf der elektrophysiologischen Messungen

2.5.1. Vorbereitung des Probanden

Die Messungen erfolgen in einem elektrisch abgeschirmten Raum, um von außen eingestrahlte elektrische Störeinflüsse gering zu halten. Zur Vorbereitung des Probanden gehört vor der jeweiligen Messung das Enthornen und Entfetten der Hautpartien, an denen später die Oberflächenelektroden positioniert werden, um den Übergangswiderstand zwischen Haut und Elektrode zu senken. Außerdem wird die Oberflächentemperatur der Akren mit einem Infrarot-Thermometer gemessen und die Akren gegebenenfalls auf mindestens 34°C mittels warmen Wassers aufgewärmt. Der Proband wird in halbliegender Position auf einen in Rücken-, Nackenteil und Armlehne verstellbaren, gepolsterten Stuhl gelagert, wobei besonders darauf geachtet wird, dass Extremitäten und Kopf gut gestützt werden.

2.5.2. Sympathische Hautantwort

2.5.2.1. Durchführung der Messung der SSR

Die Messung der SSR steht immer zu Beginn der durchzuführenden elektrophysiologischen Tests, um eine Habituation der SSR an die elektrischen Reize zu vermeiden. Die Untersuchung muss in einer ruhigen Umgebung stattfinden und der Patient soll sich entspannen, um nicht im Vorfeld schon eine SSR durch schreckhafte Reaktion auf Umgebungsgeräusche oder Windzug oder der Anspannung des Patienten auszulösen, da die SSR mit zunehmender Auslösung erschöpft. Es wird unangekündigt ein elektrischer Reiz über dem N. medianus nahe des Handgelenks appliziert (Dauer 0,2ms), der eine Stromstärke von mindestens 30mA aufweisen muss, um beim Patienten eine leichte Schreckreaktion und damit die SSR auszulösen. Es wird mindestens zweimal ohne Ankündigung für den Probanden stimuliert, um einen validen Befund zu erhalten. Dabei muss das Intervall zwischen den Stimuli mindestens eine Minute betragen, um eine Habituation zu vermeiden. Die 4-Kanal-Ableitung erfolgt bilateral über Oberflächen-

Klebeelektroden, wobei die differente Elektrode auf den Palmar- bzw. den Plantarseiten von Händen und Füßen, die indifferenten Elektroden auf den entsprechenden Dorsalseiten positioniert werden. Für die Geräteeinstellung wird eine untere Grenzfrequenz von 0,1Hz und eine obere Grenzfrequenz von 30Hz gewählt. Die Analysezeit beträgt 10 Sekunden, um das gesamte Potential auch bei verzögerter Latenzzeit zu erfassen [41][77].

2.5.2.2. Bewertung der SSR

Das normale Antwortpotential zeigt meistens einen bi- oder triphasischen Verlauf, seltener auch einen monophasischen ([2] [45]). Es werden aus den Messungen jeweils die kürzeste Latenzen von Stimulationszeitpunkt bis zum Nulllinienabgang und die höchsten Amplituden zwischen den ersten beiden Gipfeln erfasst (P0-N0). Als pathologisch sind folgende Werte definiert:

- Hand: Latenz P0 >1,75s und/oder Amplitude P0-N0 <240 μ V
- Fuß: Latenz P0 >2,5s und/oder Amplitude P0-N0 <260 μ V

2.5.3. Motorische Neurographie und F-Wellen-Untersuchung

Bei der motorischen Neurographie wird ein motorischer Nerv elektrisch gereizt und das Muskelsummenaktionspotential (MSAP) über dem von ihm versorgten Muskel abgeleitet. Die elektrische Stimulation mit einem bipolaren Reiz erfolgt orthodrom durch standardisierte Balken-Oberflächenelektroden, wobei die Kathode distal (zur Ableitelektrode hin) und die Anode proximal (muskelfern) platziert wird. Das Aufsuchen der korrekten Position der Reizelektrode erfolgt durch Verschiebung der Reizelektrode unter wiederholter schwelennaher Reizstärke und Erfassung der Muskelantwort. Sobald die korrekte Position gefunden wurde, wird wiederholt und unter Steigerung der Stromstärke gereizt. Die Dauer des einzelnen Stimulus beträgt 0,2ms. Die für die sichere Erfassung aller motorischen Fasern des Nerven erforderliche Stromstärke liegt ca. 25-30%

über derjenigen Stromstärke, bei der durch Steigerung der Stromstärke keine weitere Zunahme der Amplitude des MSAP erzielt wird (sogenannte supramaximale Reizung) [77]. Die Ableitung des MSAP erfolgt durch Oberflächenelektroden, wobei die differente Elektrode über der Endplattenregion und die indifferente Elektrode über einem elektrisch inaktivem Gebiet, z.B. dem knöchernen Ansatz der Sehne, platziert wird. Bei korrekter Positionierung der Ableitelektroden beschreibt das MSAP einen biphasischen, initial scharf negativen (definitionsgemäß nach oben) gerichteten Abgang. Die Erdungselektrode zur Verringerung von Artefakten wird unter gutem Hautkontakt (bei dem bei uns verwendeten Stoffband erreicht durch Besprühung mit Desinfektionsmittel) zwischen Stimulations- und Ableitelektrode positioniert. Es werden folgende EMG-Geräte-Einstellungen benutzt: Bandbreite des Verstärkers 5Hz bis 10kHz, Zeitachse auf 2-5ms/DIV, Verstärkung 0,5-2mV/DIV. Folgende Parameter werden bei der motorischen Neurographie erfasst: das Antwortpotential mit Amplitude (peak-to-peak-Amplitude), welche zur Anzahl der erregten Nerven- bzw. Muskelfasern annähernd proportional ist, die distal motorische Latenz (DML, Leitungszeit des distal der Stimulationsstelle gelegenen Nervenfaserverlaufs, die der Überleitungszeit bis zur elektrischen Muskelerrregung entspricht) und die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des stimulierten Nervs (durch eine zweite proximale Stimulation und Division der Distanz zwischen den Stimulationsstellen durch die Latenzdifferenz der erhaltenen Antwortpotentiale) [77] [20][3].

Eine besondere Rolle spielt die Bestimmung der F-Welle in der motorischen Neurographie. Sie entsteht nach supramaximaler Stimulation durch antidrome Erregungsfortleitung und Spiegelung der Erregung ohne synaptische Umschaltung auf Höhe der alpha-Motoneuronen von ca. 5 bis 10% der Nervenfasern [70] [3]. Die entlang desselben Axons wieder nach distal laufende Erregung erzeugt über dem Muskel eine Spätantwort: die F-Welle, die bei wiederholter Stimulation aufgrund der wechselnd beteiligten alpha-Motoneuronen in Aussehen und Latenz variiert [70]. Die F-Welle ist sensitiver für das Vorliegen einer beginnenden PNP als die motorische Neurographie [70] [61].

Die hierfür notwendigen Geräteeinstellungen unterscheiden sich aufgrund der längeren Latenzen und der niedrigeren Amplituden von den oben beschriebenen Messungen. Die Verstärkerempfindlichkeit sollte 0,1-0,2mV/DIV, die Aufzeichnungslänge für die F-Wellen-Untersuchung am Bein 150ms betragen. Die Reizelektroden werden in ihrer Ausrichtung ausgetauscht, die Kathode wird nun proximal, die Anode distal platziert. Die Reizintensität muss dabei analog zur motorischen Neurographie supramaximal gewählt werden. Die Stimulation wird mit zwanzig repetitiven Reizen (Breite 0,2ms) mit einer Frequenz von 1/s durchgeführt. Zur Beurteilung werden die minimale Latenz der F-Welle (entspricht der Erregung der schnellstleitenden motorischen Fasern) und Persistenz (prozentuale Häufigkeit der ausgelösten F-Wellen bei den erfolgten zwanzig Messungen) und ihre Streubreite (Chronodispersion, Differenz zwischen maximaler und minimaler F-Wellen-Latenz) bestimmt [3] [77].

2.5.3.1. Motorische Neurographie des N. tibialis

Die Stimulation erfolgt am rechten Bein mittels eines elektrischen Rechteckreizes von 0,2ms Dauer mit supramaximaler Stromstärke, zum einen in der Fossa poplitea, ca. 1cm lateral der Mittellinie und zum anderen dorsal des Malleolus medialis. Die Distanz zwischen distalem Reizort und differenter Elektrode beträgt mindestens 8 cm. Die differente Elektrode wird über dem M. abductor hallucis, die indifferente Elektrode über dem Großzehengrundgelenk positioniert. Die Erdungselektrode wird zwischen Stimulations- und Ableitelektroden positioniert. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5Hz und eine obere Grenzfrequenz von 10kHz eingestellt. Es wird die DML, die NLG und die peak-to-peak-Amplitude bestimmt. Als pathologisch sind folgende Werte definiert: DML >5,1s, NLG <40m/s, Amplitude <5mV.

2.5.3.2. F-Wellen-Ableitung des N. tibialis

Die Stimulation erfolgt am rechten Bein dorsal des Malleolus medialis mit einem elektrischen Rechteckreiz von 0,2ms Dauer mit supramaximaler Stromstärke. Die Ableitung wird wie die motorische Neurographie des N. tibialis mit der differentiellen Elektrode über dem M. abductor hallucis und der indifferenten Elektrode über dem Großzehengrundgelenk durchgeführt. Es wird die jeweilige Antwort auf 20 Stimuli registriert. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5 Hz und eine obere Grenzfrequenz von 10kHz eingestellt.

Es wird die kürzeste F-Wellen-Latenz, die Persistenz und die Chronodispersion bestimmt. Als pathologisch werden betrachtet:

- F-Wellen-Latenz (nach Körpergröße): <161cm: >54,5ms, 163-175cm: >58ms, >178cm: >63,6ms
- Persistenz unter 50% (dies entspricht weniger als 10 nachweisbare F-Wellen aus 20 Registrierungen)
- Chronodispersion über 19,5ms

2.5.3.3. Motorische Neurographie des N. peroneus

Die Stimulation erfolgt am rechten Bein orthodrom mittels eines elektrischen Rechteckreizes von 0,2ms Dauer mit supramaximaler Stromstärke distal des Fibulaköpfchens und ventral oberhalb des Sprunggelenks. Die Distanz zwischen Reizort und differenter Elektrode beträgt mindestens 8cm. Die differente Elektrode wird über dem M. extensor digitorum brevis, die indifferenten Elektrode über dem Großzehengrundgelenk positioniert. Die Erdungselektrode wird zwischen Stimulations- und Ableitelektroden positioniert. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5Hz und eine obere Grenzfrequenz von 10kHz eingestellt. Es wird die DML, die NLG und die peak-to-peak-Amplitude be-

stimmt. Als pathologisch sind folgende Werte definiert: DML $>4,8\text{ms}$, NLG $<42\text{m/s}$, Amplitude $<4\text{mV}$.

2.5.3.4. F-Wellen Ableitung des N. peroneus

Die Stimulation erfolgt am rechten Bein antidrom ventral oberhalb des Sprunggelenks mit einem elektrischen Rechteckreiz von $0,2\text{ms}$ Dauer mit supramaximaler Stromstärke. Die Ableitung wird wie die motorische Neurographie des N. peroneus mit der differentiellen Elektrode über dem M. extensor digitorum brevis und der indifferenten Elektrode über dem Großzehengrundgelenk durchgeführt. Es wird eine Reihe von 20 Stimuli registriert. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5Hz und eine obere Grenzfrequenz von 10kHz eingestellt. Es wird die kürzeste F-Wellen-Latenz, die Persistenz und die Chronodispersion bestimmt. Als pathologisch werden betrachtet:

- F-Wellen-Latenz (nach Körpergröße): $<161\text{cm}$: $>52,7\text{ms}$, $163\text{-}175\text{cm}$: $>56,9\text{ms}$, $>178\text{cm}$: $>61,2\text{ms}$
- Persistenz unter 60% (dies entspricht weniger als 12 nachweisbaren F-Wellen aus 20 Registrierungen)
- Chronodispersion über $15,8\text{ms}$

2.5.4. Sensible Neurographie

Für die Erfassung des SNAP des N. suralis wird die antidrome Methode benutzt. Dabei wird der Nerv in seinem Verlauf proximal mittels eines elektrischen Rechteckreizes von $0,2\text{ms}$ Dauer und einer supramaximalen Reizstärke über Oberflächenelektroden stimuliert, wobei die Kathode distal (zur Ableitelektrode hin) und die Anode proximal platziert wird. Das evozierte SNAP wird distal im Verlauf des zu messenden Nervs mit Oberflächenelektroden abgeleitet. Bei der sensiblen Neurographie der NPM, NPL und NPP wird

die orthodrome Methode verwendet. Dabei wird die Haut im Versorgungsgebiet eines sensiblen Nervs elektrisch stimuliert und das SNAP mit Oberflächenelektroden weiter proximal über dem entsprechenden Nervenstamm abgeleitet. Die Stimulation erfolgt mit einem elektrischen Reiz über Oberflächenelektroden, wobei die Kathode nach proximal (zur Ableitelektrode hin) und die Anode nach distal gerichtet ist. Dann erfolgt eine repetitive Stimulation mit einer Frequenz von 2Hz mit einem elektrischen Rechteckreiz von 0,2ms Dauer und es wird eine supramaximale Reizstärke von max. 20mA gewählt. Die Ableitung erfolgt über Oberflächenelektroden. Die Erdungselektrode wird analog zur motorischen Neurographie unter gutem Hautkontakt zwischen Stimulations- und Ableitelektrode positioniert.

Zur Berechnung des SNAP wird ein Averager, der aus den niedrigen, vom Grundrauschen überlagerten SNAP einen Mittelwert bildet, benutzt. Zum Erreichen einer artefaktarmen SNAP-Kurve sind ca. 5-20 Auslösungen notwendig. Es erfolgt bei den sensiblen Neurographien jeweils eine Reproduktionsmessung.

Mittels der sensiblen Neurographie werden die Amplitude des SNAP (peak-to-peak-Amplitude) und die sensible NLG (Distanz zwischen Kathode der Stimulationselektroden und differenter Ableitelektrode dividiert durch die distal sensible Latenz, der Zeitspanne von Stimulus bis Auftreten des SNAP) bestimmt [77][3].

2.5.4.1. Sensible Neurographie des N. suralis

Die Stimulation erfolgt antidrom am dorsolateralen Unterschenkel des rechten Beins. Die Ableitung erfolgt über Oberflächenelektroden lateral des Malleolus lateralis. Es wird eine Distanz zwischen Stimulations- und Ableitelektrode von 14cm eingehalten. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5 Hz und eine obere Grenzfrequenz von 3kHz eingestellt. Es werden die NLG und die peak-to-peak-Amplitude bestimmt. Als pathologisch werden betrachtet:

- bei Probanden unter dem 40. Lebensjahr: NLG <41m/s und Amplitude <4,9µV

- bei Probanden über dem 40. Lebensjahr: NLG <39m/s und Amplitude <3,8 μ V

2.5.4.2. Distale sensible Neurographie des N. plantaris medialis

Die Stimulation erfolgt auf Höhe des Großzehenballens der Fußsohle lateral des ersten Os metatarsale (vergleiche Abbildung 1.1 auf Seite 24). Für die sensible Neurographie werden die Oberflächenelektroden für die Ableitung dorsal des Malleolus medialis positioniert, der Abstand zur Stimulationselektrode für die Berechnung der NLG ausgemessen und in die Benutzeroberfläche der Software eingetragen. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5Hz und eine obere Grenzfrequenz von 3kHz eingestellt.

Die Messung wird an beiden Beinen durchgeführt. Es werden die sensible NLG und die SNAP-Amplitude (peak-to-peak) bestimmt. Zur Auswertung werden die von Har-der erzeugten Normwerttabellen [28] herangezogen: Die Normwertgrenzen liegen bei der sensiblen Neurographie bei einer Amplitude von >6,2 μ V und einer NLG >45m/s. Nicht ableitbare SNAP können aufgrund der hohen physiologischen Ausfallrate ab dem 60. Lebensjahr nicht als pathologisch interpretiert werden.

2.5.4.3. Distale sensible Neurographie des N. plantaris lateralis

Die Stimulation erfolgt auf der Fußsohle auf Höhe des fünften Os metatarsale (vergleiche Abbildung 1.1 auf Seite 24). Für die sensible Neurographie werden die Oberflächenelektroden für die Ableitung dorsal des Malleolus medialis positioniert, der Abstand zur Stimulationselektrode für die Berechnung der NLG ausgemessen und in die Benutzeroberfläche der Software eingetragen. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5Hz und eine obere Grenzfrequenz von 3kHz eingestellt.

Die Messung wird an beiden Beinen durchgeführt. Es werden die sensible NLG und die SNAP-Amplitude (peak-to-peak) bestimmt. Zur Auswertung werden die von Har-der erzeugten Normwerttabellen [28] herangezogen: Die Normwertgrenzen liegen bei der sensiblen Neurographie bei einer Amplitude von >5,0 μ V und einer NLG >46,5 m/s.

Nicht ableitbare SNAP können aufgrund der hohen physiologischen Ausfallrate ab dem 40. Lebensjahr nicht als pathologisch interpretiert werden.

2.5.4.4. Distale sensible Neurographie des N. peroneus profundus

Die Stimulation erfolgt über Oberflächenelektroden distal am Fußrücken im ersten Interdigitalraum (vergleiche Abbildung 1.1 auf Seite 24). Für die sensible Neurographie werden die Oberflächenelektroden für die Ableitung oberhalb des Sprunggelenks lateral der Sehne des M. tibialis anterior und der Abstand zur Stimulationselektrode für die Berechnung der NLG ausgemessen und in die Benutzeroberfläche der Software eingetragen. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 5Hz und eine obere Grenzfrequenz von 3kHz eingestellt.

Die Messung wird an beiden Beinen durchgeführt. Zur Auswertung werden die von Harder [28] herangezogen: Die Normwertgrenzen liegen bei der sensiblen Neurographie bei einer Amplitude von $>4,8\mu\text{V}$ und einer NLG $>41,2\text{m/s}$. Nicht ableitbare SNAP können aufgrund der hohen physiologischen Ausfallrate ab dem 50. Lebensjahr nicht als pathologisch interpretiert werden.

2.5.5. Erfassung der somatosensibel evozierten Potentiale

2.5.5.1. Messung des SEP

Voraussetzungen für die Messung sind ein elektrisch abgeschirmter Raum, eine gute Lagerung des Patienten in einem bequemen Sessel mit Stützen für Kopf, Arme und Beine, in der v.a. Rücken-, Gesichts- und Nackenmuskulatur entspannt sind, eine Hauttemperatur von mind. 34°C , und das Vorbereiten der von der Messung benutzten Hautareale durch Enthornung und Entfetten.

Die Reizelektrode wird mit der Kathode nach proximal und der Anode nach distal, die Erdelektrode nach Besprühen mit Desinfektionsmittel zur Verbesserung des Hautkon-

takts zwischen Ableit- und Reizelektrode, also im Verlauf des Unterschenkels, positioniert. Die Stimulation erfolgt mit einem Rechteckreiz von 0,2ms Dauer und einer Reizfrequenz von 3Hz.

Das Vorgehen zur Bestimmung der Reizintensität ist bei einem gemischt motorisch-sensiblen bzw. rein sensiblen Nerven zu unterscheiden. Bei gemischt motorisch-sensorischen Nerv wird der elektrische Reiz unter Kontrolle des motorischen Zielmuskels (bei N. tibialis der M. abductor hallucis) ca. 3-4mA über der motorischen Schwelle appliziert, so dass eine gut sichtbare motorische Antwort des Zielmuskels entsteht und bei einem rein sensiblen Nerv werden Stromstärken gewählt, die ca. dreifach über der sensiblen Reizschwelle des Patienten liegen [78]. Zur Ableitung werden Gold-Oberflächennapfelektroden verwendet, die mit Elektrodenklebepaste auf die Haut geklebt werden. Dabei wird die aktive Elektrode bei Cz' (2cm okzipital von Cz, über dem Beinfeld der somatosensorischen Rinde) und die inaktive frontomedian (Fz) platziert (Nomenklatur nach dem internationalen 10:20-System). Es wird eine ausreichend große Anzahl an Antwortpotentialen (mindestens 200) mit einem Averager gemittelt [41] [78]. Es erfolgt bei den SEP-Ableitungen jeweils eine Reproduktionsmessung, mit dem Ziel Artefakte in einem Datensatz zu erkennen und somit sicher den SEP-Primärkomplex identifizieren zu können.

2.5.5.2. SEP des N. tibialis

Die Stimulation erfolgt über Oberflächenelektroden mit einem elektrischen Rechteckreiz von 0,2ms Dauer dorsal des Malleolus medialis. Die Stromstärke wird so gewählt, dass eine gut sichtbare motorische Antwort erfolgt (ca. 3-4mA über der motorischen Schwelle). Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 1Hz und eine obere Grenzfrequenz von 1kHz eingestellt. Die Messung erfolgt an beiden Beinen. Als pathologisch gelten Werte, deren P40-Latenz über der 2,5fachen Standardabweichung der hauseigenen Referenztablette des SEP-Labors liegt, bzw. Werte, die im Seitenvergleich mehr als

2,5ms verlängert sind, oder nicht evozierte Antwortpotentiale 3.6.1 auf Seite 55.

2.5.5.3. SEPs der Nn. plantares medialis et lateralis und des N. peronaeus profundus

Die Stimulation erfolgt mit einer Oberflächen-Balkenelektrode mit einem Rechteckreiz von 0,2ms Dauer und mit einer supramaximalen Stromstärke bis 20 mA. Der Filter wird auf eine untere Grenzfrequenz von 1Hz und eine obere Grenzfrequenz von 1kHz eingestellt. Es wird repetitiv mit einer Frequenz von 3Hz stimuliert (mindestens 200 Stimuli). Die Analysezeit beträgt 80ms. Es werden die SEP-Latenzen P40 beider Seiten bestimmt.

2.5.5.3.1. SEP des N. plantaris medialis Die Stimulation erfolgt auf Höhe des Großzehenballen der Fußsohle lateral des ersten Os metatarsale (vergleiche Abbildung 1.1 auf Seite 24). Die Normwerte SEP-Latenzen sind in den alters- und größenabhängigen Tabellen (A.2 auf Seite 100) nachzusehen. Als pathologisch gelten Werte, deren Latenz über der 2fachen Standardabweichung der hauseigenen Referenztable des SEP-Labors liegt, bzw. Werte, die im Seitenvergleich mehr als 5,3ms verlängert sind, oder nicht evozierte Antwortpotentiale.

2.5.5.3.2. SEP des N. plantaris lateralis Die Stimulation erfolgt auf der Fußsohle auf Höhe des fünften Os metatarsale (vergleiche Abbildung 1.1 auf Seite 24). Die Normwerte SEP-Latenzen sind in den alters- und größenabhängigen Tabellen nachzusehen (A.3 auf Seite 101). Als pathologisch gelten Werte, deren Latenz über der 2fachen Standardabweichung der hauseigenen Referenztable des SEP-Labors liegt, bzw. Werte, die im Seitenvergleich mehr als 4,8ms verlängert sind, oder nicht evozierte Antwortpotentiale.

2.5.5.3.3. SEP des N. peronaeus profundus Die Stimulation erfolgt am Fußrücken im ersten Interdigitalraum (vergleiche Abbildung 1.1 auf Seite 24). Die Normwerte

SEP-Latenzen sind in den alters- und größenabhängigen Tabellen nachzusehen (A.4 auf Seite 102). Als pathologisch gelten Werte, deren Latenz über der 2fachen Standardabweichung der hauseigenen Referenztable des SEP-Labors liegt, bzw. Werte, die im Seitenvergleich mehr als 5,5ms verlängert sind, oder nicht evozierte Antwortpotentiale.

2.6. Einordnung der erfassten Parameter, Berechnungen und statistische Analyse

2.6.1. Entscheidung über Schädigungsmuster

Mittels motorischer und sensibler Neurographie kann die Klassifizierung in primär axonalem und primär demyelinisierendem Schädigungsmuster vorgenommen werden [7] [24] [3]: Kriterien hierfür sind in erster Linie die Dauer der DML, die NLG und Amplituden der Reizantwort. Die Amplitude des MSAP wird dabei zur Abschätzung der Anzahl der erregten Nerven- bzw. Muskelzellen verwendet. Kennzeichnend für eine demyelinisierende Schädigung ist eine deutlich herabgesetzte NLG (>80% der Normwertuntergrenze) und die verlängerte DML, das MSAP/SNAP erscheint verbreitert und eventuell in seiner Amplitude reduziert. Die F-Welle weist eine vergrößerte Chronodispersion auf. Bei einer axonalen Schädigung liegt eine deutlich verminderte Amplitude der MSAP/SNAP (>80% der Normwertuntergrenze) bei nicht wesentlich verlangsamter NLG vor, oder ein MSAP/SNAP kann nicht evoziert werden.

2.6.2. Schmerzbedingt abgebrochene und aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen

Da für supramaximale Reizung relativ hohe Stromstärken benötigt werden, ist die Neurographie für einige Patienten schmerzbedingt nicht durchführbar, bzw. muss vor dem

Erreichen einer supramaximalen Stromstärke abgebrochen werden. Dies trifft insbesondere für PNP-Patienten zu, die an Missempfindungen in Form von sensiblen Reizsymptomen leiden. Messungen, in denen die erforderliche Stromintensität oder Häufigkeit der Messungen schmerzbedingt nicht erreicht werden konnten, wurden als „schmerzbedingt abgebrochene Messungen“ gewertet. „Aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen“ wurden durch Muskelartefakte bei ungewollten Bewegungen und Muskelanspannung durch die Probanden verursacht. Schmerzbedingt abgebrochene und aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen werden im Weiteren gesondert aufgeführt und aus der statistischen Analyse ausgeschlossen.

2.6.3. Verdacht auf Small-Fiber-Neuropathie

Hinweise auf das Vorliegen einer SFNP (im Folgenden als „Verdacht auf SFNP“ (V.a. SFNP) definiert) ergeben sich durch folgende Befunde: Das Ergebnis der R-NG sind normwertig und der Patient hat anamnestisch oder klinisch Positivphänomene (Reizsymptome wie schmerzhaftes Parästhesien, Allodynie und Krämpfe) [38] [46] [10] [55].

2.6.4. Statistische Analyse

Die Protokolle der Messungen wurden in der Datenbank der Nicolet Viking Quest® Software (unter Windows XP®) gespeichert und zusätzlich ausgedruckt. Mit der Software Microsoft Office Excel® und IBM SPSS® Statistics Version 21 (beide unter Windows 7®) wurden Tabellen der Daten erstellt und die statistische Auswertung durchgeführt. Die Erstellung der Diagramme erfolgte mit Inkscape 0.91 und LibreOffice 4 (beide unter Windows 7®). Für die statistische Testung auf Unterschiede zwischen den Häufigkeiten pathologischer Ergebnisse in R-NG und erweitertem Messprogramm (siehe Kapitel 3.8 auf Seite 60) wurde im ersten Schritt ein Cochran's Q Test für alle relevanten Messungen der Nerven paarweise durchgeführt. Im zweiten Schritt wurde mithilfe des

McNemar-Tests die Nullhypothese für die relevanten Paare einzeln überprüft und ein p-Wert ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Es wurden 53 Probanden untersucht. Davon waren 33 Männer (62,3%) und 20 Frauen (37,7%). Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 64,8 Jahren (19 bis 83 Jahre, Standardabweichung von 14,2). Die Durchschnittsgröße betrug 172cm (155cm-196cm) und der BMI reichte von 18,8kg/m² bis 41,4 kg/m² (durchschnittlicher BMI 26,78 kg/m²). 11 (20,8%) der Probanden wiesen einen internistisch diagnostizierten Diabetes mellitus auf; 8 (15,0%) gaben einen erhöhten Alkoholkonsum (> 1 Glas Wein oder 1 Flasche Bier/Tag) in der Anamnese an.

3.2. Körperliche Untersuchung

45,3% der Probanden (n=24) wiesen einen unauffälligen Reflexstatus auf. Am rechten Bein war bei 35,8% der Probanden (n=19) und am linken Bein bei 34,0% der Probanden (n=18) der ASR pathologisch während gleichzeitig der PSR unauffällig war. Einen pathologischen ASR in Kombination mit einem pathologischen PSR zeigten auf der rechten Seite 10 (18,9%) und auf der linken Seite 9 (17,0%) Probanden. Einer der Probanden wies einen positiven pathologischen Reflex rechts auf (Babinski). In Zusammenschau dieser seitengetrennten Ergebnisse ergab sich ein normaler Reflexstatus bei 45,3% der Probanden (n=24) und ein pathologischer Reflexstatus mit Reflexabschwächung bzw.

-ausfall bei 54,7% (n=29).

Trophische Störungen lagen bei 13,2% (n=7) der Probanden vor. Der Romberg Stehversuch war bei 30,2% der Probanden (n=16) pathologisch, der Liniengang bei 34,0% der Probanden (n=18). 7,5% (n=4) der Probanden zeigten Auffälligkeiten des Hirnnervenstatus (Fazialisparese oder Einschränkung der Pupillomotorik). Die grobe Kraft war bei 9,4% der Probanden (n=5) eingeschränkt.

Der SDG wurde aufgrund der anamnestischen Angaben des Probanden und den Ergebnissen der körperlichen Untersuchung festgelegt. 19,0% (n=10) bzw. 22,6% (n=12) (rechtes bzw. linkes Bein) der Probanden zeigten klinisch keine sensiblen Einschränkungen; somit konnte bei diesen kein SDG festgelegt werden. Auf der rechten Seite hatten sechs Probanden einen SDG, der die Zehen betraf, bei sechs weiteren reichte er bis zum Mittelfuß, bei zwölf bis zum Knöchel, bei 13 bis zur Mitte des Unterschenkels, bei fünf bis zum Knie, und bei einem Probanden über Kniehöhe hinaus. Auf der linken Seite waren bei acht Probanden die Zehen betroffen, bei neun reichte der SDG bis zum Mittelfuß, bei weiteren neun bis zum Knöchel, bei elf bis zur Mitte des Unterschenkels, bei drei bis zum Knie und bei einem über das Knie hinaus (siehe Tabelle 3.1 auf Seite 49). Die Höhe des SDG beider Beine korreliert auf einem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant (Korrelation nach Pearson 0,834**, Signifikanz 2-seitig 0,0, n=53).

Höhe des SDG	rechtes Bein	linkes Bein
keine sensiblen Defizite	19,0% (n=10)	22,6% (n=12)
Zehen	11,4% (n=6)	15,1% (n=8)
Mittelfuß	11,3% (n=6)	17,0% (n=9)
Knöchel	22,6% (n=12)	17,0% (n=9)
Mitte Unterschenkel	24,5% (n=13)	20,6% (n=11)
Knie	9,4% (n=5)	5,7% (n=3)
über Knie	1,9% (n=1)	1,9% (n=1)

Tabelle 3.1.: Höhe des SDG

3.3. Sympathische Hautantwort

Die SSR wurde bei 41 Probanden erfasst. Es gab keine schmerzbedingt abgebrochenen Messungen.

Von den untersuchten 41 Probanden (100%) zeigten 56,1% (n=23) eine normwertige SSR und 43,9% (n=18) eine pathologische SSR.

3.4. Neurographien des N. tibialis, N. peronaeus und N. suralis

3.4.1. Motorische Neurographie des N. tibialis

Bei 69,8% (n=37) der Probanden zeigten sich normgerechte Neurographien des N. tibialis. Die mittlere DML lag bei 4,4ms (SD \pm 0,9), die mittlere NLG bei 44m/s (SD \pm 5) und die mittlere Amplitude bei 13,4mV (SD \pm 7,8) (siehe Tabelle 3.2 auf Seite 50). Es gab bei der motorischen Neurographie des N. tibialis keine schmerzbedingt abgebrochenen oder aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen.

	DML [ms]	Amplitude [mV]	NLG [m/s]
Mittelwert	4,4	13,4	44
Standardabweichung	0,9	7,8	5
Minimum	2,5	0,7	35
Maximum	7,2	34,8	54

Tabelle 3.2.: Motorische Neurographie des N. tibialis

3.4.2. Motorische Neurographie des N. peronaeus

Bei 39,6% (n=21) der Probanden zeigten sich normgerechte Neurographien des N. peronaeus. Die mittlere DML lag bei 4,3ms (SD \pm 1,1), die mittlere NLG bei 45ms (SD

± 5) und die mittlere Amplitude bei 5,5mV (SD $\pm 3,8$) (siehe Tabelle 3.3 auf Seite 51). Bei 1,9% (n=1) der Probanden wurde die Messung schmerzbedingt abgebrochen und bei 9,4% der Probanden (n=5) war sie aufgrund einer isolierten Schädigung des N. peroneus, die auf eine lokale Läsion im Verlauf am Fibulaköpfchen bzw. eine radikuläre Läsion zurückzuführen war, nicht verwertbar.

	DML [ms]	Amplitude [mV]	NLG [m/s]
Mittelwert	4,3	5,5	45
Standardabweichung	1,1	3,8	5
Minimum	2,7	0,7	31
Maximum	8,8	18,7	58

Tabelle 3.3.: Motorische Neurographie des N. peroneus

3.4.3. Sensible Neurographie des N. suralis

Die sensible Neurographie des N. suralis lieferte bei 60,4% (n=32) der Probanden normwertige Ergebnisse. Die mittlere NLG lag bei 44ms (SD ± 6) und die mittlere Amplitude bei 10,9 μ V (SD $\pm 7,8$) (siehe Tabelle 3.4 auf Seite 51). Bei 9,4% (n=5) der Probanden konnte das SNAP nicht evoziert werden.

Bei einem Probanden wurde die Messung schmerzbedingt abgebrochen und bei zwei Probanden war die Messung aus sonstigen Gründen nicht verwertbar.

	NLG [m/s]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	44	10,9
Standardabweichung	6	7,8
Minimum	27	1,0
Maximum	56	33,0

Tabelle 3.4.: Sensible Neurographie des N. suralis

3.4.4. Routine-Neurographie: Schädigungsmuster

Zur hier durchgeführten R-NG gehörten die motorischen Neurographien und F-Wellen-Untersuchungen des N. tibialis und des N. peroneus und die sensible Neurographie des N. suralis. Mithilfe der erfassten Parameter (Latenz, Amplitude, NLG, und F-Welle der einzelnen Nerven) wurde das primäre Schädigungsmuster (axonal vs. demyelinisierend) festgelegt. Dabei wurden die im Abschnitt 2.6.1 auf Seite 45 erläuterten Kriterien herangezogen. Patienten mit einer isolierten Schädigung des N. peroneus, die auf eine lokale Schädigung im Verlauf am Fibulaköpfchen bzw. eine radikuläre Läsion zurückzuführen war, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (n=5). 66,0% (n=35) der Probanden wiesen eine unauffällige R-NG auf. 26,4% (n=14) der Probanden zeigten ein primär axonales und 7,5% (n=4) ein primär demyelinisierendes Schädigungsmuster. Insgesamt wurde mit der R-NG bei 34,0 % (n=18) der Untersuchten ein pathologisches Ergebnis festgestellt.

3.5. Sensible Neurographie der Nn. plantares medialis et lateralis und des N. peroneus profundus

3.5.1. Sensible Neurographie des N. plantaris medialis

In 72,0% (n=34) der erfassten Fälle war die sensible Neurographie des NPM altersbedingt (Altersgrenze 60. Lebensjahr, siehe Kapitel 2.5.4.2 auf Seite 41) und bei 9,4% (n=5) der Probanden aus sonstigen Gründen nicht verwertbar.

Von den übrigen (n=14) zeigten 35,7% (n=5) beidseits normwertige SNAPs, 57,1% (n=8) wiesen ein primär axonales Schädigungsmuster mit nicht evoziertem SNAP und 7,1% (n=1) ein primär demyelinisierendes Schädigungsmuster auf. Die Mittelwerte,

Standardabweichungen, minimalen und maximalen Werte der NLG und Amplituden finden sich in Tabelle 3.5.

	NLG [<i>m/s</i>]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	43	6,3
Standardabweichung	6	2,8
Minimum	35	2,0
Maximum	50	10,7

Tabelle 3.5.: Sensible Neurographie des NPM

3.5.2. Sensible Neurographie des N. plantaris lateralis

Die sensible Neurographie des NPL war in 87,5% (n=42) der erfassten Fälle altersbedingt (Altersgrenze 40. Lebensjahr, siehe Kapitel 2.5.4.3 auf Seite 41) und bei 9,4% (n=5) der Probanden aus sonstigen Gründen nicht verwertbar.

Von den übrigen (n=6) zeigten 50% (n=3) beidseits normwertige SNAPs. Weitere 50% (n=3) wiesen ein primär axonales Schädigungsmuster mit nicht evoziertem SNAP auf. Ein primär demyelinisierendes Schädigungsmuster trat nicht auf. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, minimalen und maximalen Werte der NLG und Amplituden finden sich in Tabelle 3.6.

	NLG [<i>m/s</i>]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	49	7,0
Standardabweichung	5	2,5
Minimum	41	3,0
Maximum	54	10,2

Tabelle 3.6.: Sensible Neurographie des NPL

3.5.3. Sensible Neurographie des N. peroneus profundus

Die sensible Neurographie des NPP wurde bei 1,9% (n=1) der Probanden schmerzbedingt abgebrochen. In 83,0% (n=39) der erfassten Fälle war sie altersbedingt (Alters-

grenze 50. Lebensjahr, siehe Kapitel 2.5.4.4 auf Seite 42) und bei 9,4% (n=5) der Probanden aus sonstigen Gründen nicht verwertbar.

Von den übrigen (n=8) wies keiner ein normwertiges Ergebnis auf. 87,5% (n=7) zeigten ein primär axonales (mit nicht evoziertem SNAP) und 12,5% (n=1) ein primär demyelinisierendes Schädigungsmuster. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, minimalen und maximalen Werte der NLG und Amplituden finden sich in Tabelle 3.7.

	NLG [m/s]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	35	4,7
Standardabweichung	3	2,2
Minimum	30	1,2
Maximum	40	8,3

Tabelle 3.7.: Sensible Neurographie des NPP

3.6. SEP-Diagnostik

Für die Einteilung in die Gruppen „normales SEP“, „verzögertes SEP“ und „nicht evoziertes SEP“ werden die SEP-Latenzen beider Seiten beurteilt. „Normales SEP“ setzt voraus, dass die SEP-Latenz innerhalb der Grenzen für den jeweiligen Normwert liegt. „Verzögertes SEP“ bedeutet, dass die P40-Latenz entweder absolut mit ihrem Wert den Normbereich überschreitet oder die Latenz der gegenüberliegenden Seite um mehr als die 2,5fache Standardabweichung der durchschnittlichen Seitendifferenz überschreitet (siehe Kapitel 4.5.2 auf Seite 82). „Nicht evoziertes SEP“ schließt nur diejenigen Fälle ein, in denen das SEP bei technisch einwandfreier Messung nicht evozierbar ist. Aus sonstigen Gründen nicht verwertbare SEPs (durch Muskelartefakte bei ungewollten Bewegungen des Probanden) oder schmerzbedingt abgebrochene Messungen werden gesondert besprochen. Für das Ergebnis des SEP Tib wird in den Fällen, in denen Hinweise auf eine einseitige Störung der Leitungsbahn vorliegt (z.B. einseitiger Ausfall des SEP bei normwertigem Ergebnis der Gegenseite), das Ergebnis der besseren Seite bewer-

tet, da in diesen Fällen von einem lokalen Geschehen (z.B. durch eine Radikulopathie) und keiner generalisierten Nervenschädigung im Sinne einer PNP ausgegangen werden muss. In den Schaubildern 3.1 (Seite 55), 3.2 (Seite 56) und 3.3 (Seite 56) sind beispielhaft normwertige SEPs der NPM, NPL und NPP zu sehen.

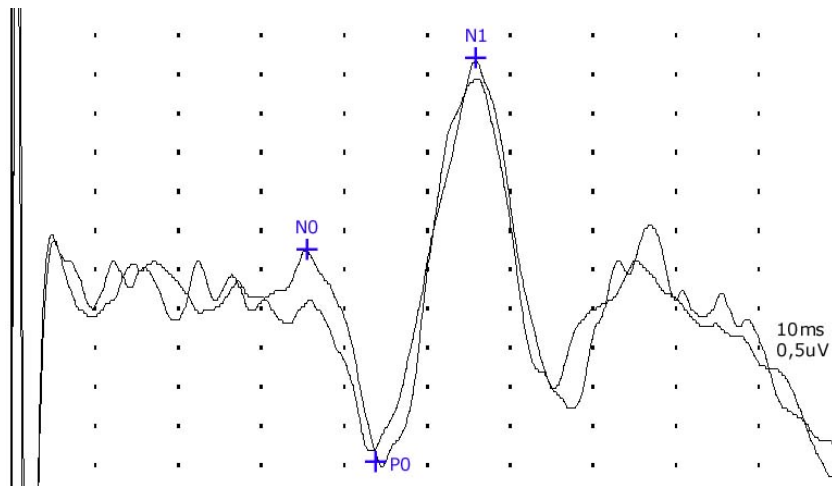


Abbildung 3.1.: Normwertiges SEP des NPM (P0 kennzeichnet P40-Latenz)

Quelle: zur Verfügung gestellt von Dr. C. Frischholz, Abteilung für Allgemeine Neurologie im Elektrophysiologie-Labor am Universitätsklinikum Tübingen

3.6.1. SEP-Diagnostik des N. tibialis

Das SEP Tib war in 53,8% (n=28) normwertig. In 32,7% (n=17) der Fälle war das SEP verzögert und in 13,5% (n=7) nicht evoziert. Bei einem Probanden wurde die Messung schmerzbedingt abgebrochen. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, minimalen und maximalen Werte der SEP-Latenz und Amplituden finden sich in Tabelle 3.8.

3.6.2. SEP-Diagnostik des N. plantaris medialis

Das SEP des NPM war in 35,8% (n=19) normwertig. In 5,7% (n=3) der Fälle war das SEP verzögert und in 58,5% (n=31) nicht evoziert. Bei allen Probanden konnte die Mes-

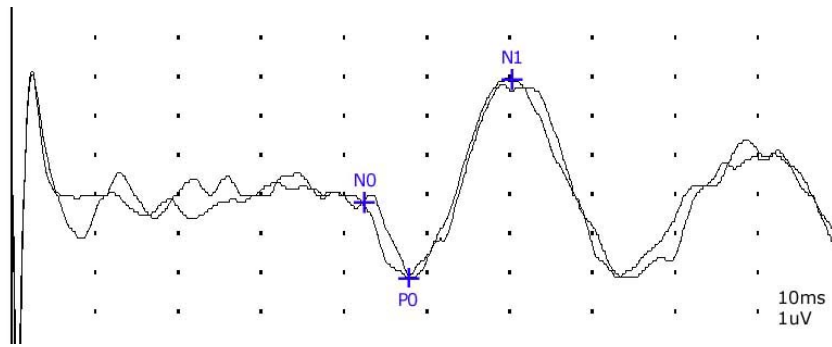


Abbildung 3.2.: Normwertiges SEP des NPL (P0 kennzeichnet P40-Latenz)

Quelle: zur Verfügung gestellt von Dr. C. Frischholz, Abteilung für Allgemeine Neurologie im Elektrophysiologie-Labor am Universitätsklinikum Tübingen

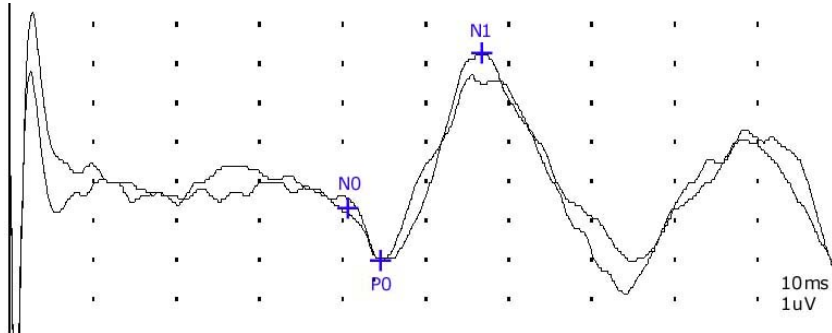


Abbildung 3.3.: Normwertiges SEP des NPP (P0 kennzeichnet P40-Latenz)

Quelle: zur Verfügung gestellt von Dr. C. Frischholz, Abteilung für Allgemeine Neurologie im Elektrophysiologie-Labor am Universitätsklinikum Tübingen

	SEP-Latenz [ms]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	44,4	1,1
Standardabweichung	4,0	0,9
Minimum	38,3	0,1
Maximum	53,4	3,7

Tabelle 3.8.: SEP Tib

sung durchgeführt werden. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, minimalen und maximalen Werte der SEP-Latenz und Amplituden finden sich in Tabelle 3.9.

	SEP-Latenz [ms]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	52,0	1,2
Standardabweichung	4,4	0,7
Minimum	46,2	0,1
Maximum	61,6	2,9

Tabelle 3.9.: SEP NPM

3.6.3. SEP-Diagnostik des N. plantaris lateralis

Das SEP des NPL war in 32,7% (n=17) normwertig. In 3,8% (n=2) der Fälle war das SEP des NPL verzögert und in 63,5% (n=33) nicht evoziert. Bei einem Probanden war die Messung aus sonstigen Gründen nicht verwertbar. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, minimalen und maximalen Werte der SEP-Latenz und Amplituden finden sich in Tabelle 3.10.

	SEP-Latenz [ms]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	51,6	1,1
Standardabweichung	5,2	0,8
Minimum	44,3	0,0
Maximum	64,8	3,2

Tabelle 3.10.: SEP NPL

3.6.4. SEP-Diagnostik des N. peroneus profundus

Das SEP des NPP war in 29,4% (n=15) normwertig. In 5,9% der Fälle (n=3) war das SEP verzögert und in 64,7% (n=33) nicht evoziert. Bei zwei Probanden war die Messung aus sonstigen Gründen nicht verwertbar. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, minimalen und maximalen Werte der SEP-Latenz und Amplituden finden sich in Tabelle 3.11.

	SEP-Latenz [ms]	Amplitude [μ V]
Mittelwert	53,1	1,4
Standardabweichung	4,7	1,1
Minimum	45,1	0,1
Maximum	61,3	3,7

Tabelle 3.11.: SEP NPP

3.6.5. Eigenschaften der pathologischen Befunde in der SEP-Diagnostik

Von den 24 pathologischen Ergebnissen war das SEP Tib in 70,8% (n=17) verzögert und in 29,2% (n=7) ausgefallen. Von den 34 pathologischen Ergebnissen war das SEP des NPM in 8,8% (n=3) verzögert und in 91,2% (n=31) ausgefallen. Von den 35 pathologischen Ergebnissen war das SEP des NPL in 5,7% (n=2) verzögert und in 94,3% (n=33) ausgefallen. Von den 36 pathologischen Ergebnissen war das SEP des NPP in 8,3% (n=3) verzögert und in 91,7% (n=33) ausgefallen. Siehe hierzu unten stehende Tabelle 3.12 und Abbildung 4.1 auf Seite 85.

pathologisches SEP	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
verzögert	70,8%	8,8%	5,7%	8,3%
ausgefallen	29,2%	91,2%	94,3%	91,7%

Tabelle 3.12.: Eigenschaften der pathologischen Befunde in der SEP-Diagnostik

3.7. Vergleich von Routine-Neurographie und erweitertem Messprogramm

Während die R-NG bei 34% der Probanden ein pathologisches Ergebnis liefert, sind es beim SEP Tib 42,2% und bei den SEPs der NPM, NPL und NPP bis zu 70,6% (siehe Graphik 3.4 (Seite 59) und Tabelle 3.13 (Seite 59)). Es werden schmerzbedingt abge-

brochene oder aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen nicht berücksichtigt; die Anzahl der gewerteten Messungen ist ebenfalls in der Tabelle 3.13 ersichtlich.

	R-NG	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
normal	66,0% (35/53)	53,8% (28/52)	35,8% (19/53)	32,7% (17/52)	29,4% (15/51)
pathologisch	34,0 % (18/53)	46,2%(24/52)	64,2% (34/53)	67,3% (35/52)	70,6% (36/51)

Tabelle 3.13.: Vergleich R-NG und SEP-Diagnostik: Anteil normaler und pathologischer Ergebnisse

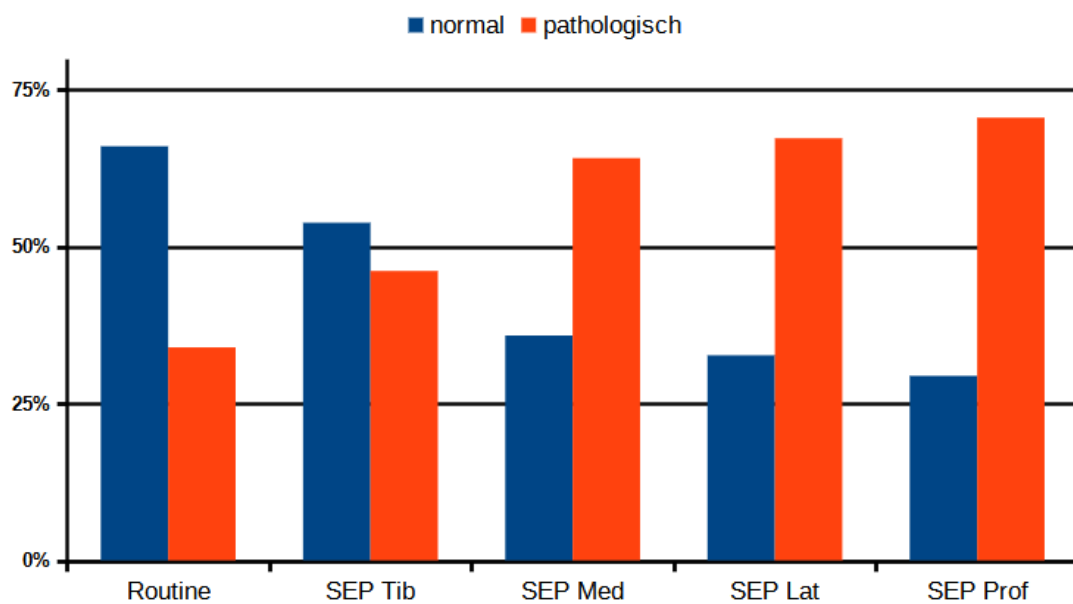


Abbildung 3.4.: Anteil pathologischer Ergebnisse bei R-NG und SEP-Diagnostik.

Die R-NG liefert in nur 34% der Messungen ein pathologisches Ergebnis. Die SEP-Diagnostik weist hingegen einen deutlich höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen auf. Das SEP Tib ist in 46,2% pathologisch und die SEPs der NPM, NPL und des NPP jeweils in 64,2%, 67,3% und 70,6%.

3.8. Vergleich von Routine-Neurographie und erweitertem Messprogramm unter Berücksichtigung klinischer Kriterien

Es werden die Häufigkeiten der detektierten pathologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung von klinischen Kriterien verglichen. Gegenübergestellt werden die Ergebnisse der hier durchgeführten R-NG und dem erweiterten Messprogramm. Dazu werden die Probanden nach dem jeweiligen klinischen Merkmal in Gruppen eingeteilt und dann innerhalb der Gruppe die Häufigkeiten pathologisch detektierter Ergebnisse der R-NG mit den Häufigkeiten pathologisch detektierter Ergebnisse des erweiterten Messprogramms verglichen. Zur besseren Lesbarkeit werden in den folgenden Tabellen das Vibrationsempfinden mit „Vibration“ und der Romberg Stehversuch mit „Romberg“ abgekürzt. In Tabelle 3.14 (Seite 61) sind die Anteile der detektierten Pathologika angegeben.

3.8.1. Vergleich zwischen Routine-Neurographie und SSR-Diagnostik unter Berücksichtigung klinischer Kriterien

In der Tabelle 3.15 (Seite 62) wird der Anteil pathologischer Ergebnisse zwischen der hier durchgeführten R-NG und der SSR-Diagnostik unter Berücksichtigung klinischer Kriterien dargestellt. Dabei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Anteil der detektierten pathologischen Ergebnisse für Vibrationsempfinden, Reflexstatus, Höhe des SDG, Romberg Stehversuch und den klinischen V.a. SFNP. Einzig bei Vorliegen eines unauffälligen Liniengangs ist der Anteil der durch die SSR-Diagnostik erfassten pathologischen Ergebnisse signifikant höher als die R-NG ($p < 0,05^*$).

Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom klinischen Befund

Klinisches Kriterium	R-NG		SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP	sNG NPM	sNG NPL	sNG NPP	SSR
Vibration	6/8-8/8	20,0%	40,0%	40,0%	60,0%	40,0%	33,3%	66,7%	100,0%	0,0%
	3/8-5/8	21,7%	39,1%	60,9%	56,5%	72,7%	83,3%		100,0%	52,9%
	0/8-2/8	50,0%	56,5%	75,0%	82,6%	78,3%	75,0%	50,0%	100,0%	42,9%
Reflexstatus	normal	8,3%	39,1%	58,3%	54,2%	58,3%	50,0%	33,3%	100,0%	40,0%
	pathologisch	55,2%	51,7%	69,0%	78,6%	81,5%	75,0%	66,7%	100,0%	46,2%
SDG	max. Knöchelhöhe	24,2%	54,5%	60,6%	63,6%	69,7%	75,0%	50,0%	100,0%	63,6%
	über Knöchel	50,0%	31,6%	70,0%	73,7%	72,2%	50,0%	50,0%	100,0%	21,1%
Romberg	normal	22,6%	43,3%	58,1%	58,1%	71,0%	71,4%	66,7%	100,0%	45,8%
	pathologisch	56,3%	43,8%	81,3%	87,5%	80,0%	60,0%	0,0%	100,0%	33,3%
Liniengang	normal	14,8%	38,5%	59,3%	59,3%	70,4%	60,0%	0,0%	100,0%	45,0%
	pathologisch	61,1%	44,4%	72,2%	77,8%	76,5%	71,4%	50,0%	100,0%	40,0%
V.a. SFNP	nein	43,9%	53,7%	65,9%	73,2%	77,5%	80,0%	50,0%	100,0%	48,4%
	ja	0,0%	18,2%	58,3%	45,5%	45,5%	25,0%	50,0%	100,0%	30,0%

Tabelle 3.14.: Anteil der pathologischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom klinischen Befund.
sNG=distale sensible Neurographie

Klinisches Kriterium		R-NG	SSR	<i>p</i>
Vibration	6-8/8	20% (1/5)	0% (0/3)	<i>p</i> = 0,422 n.s.
	3-5/8	21,7% (5/23)	52,9% (9/17)	<i>p</i> = 0,344 n.s.
	0-3/8	50% (12/24)	42,9% (9/21)	<i>p</i> = 1,000 n.s.
Reflexstatus	normal	8,3 (2/24)	40% (6/15)	<i>p</i> = 0,063 n.s.
	pathologisch	55,2% (16/29)	46,2% (12/26)	<i>p</i> = 0,607 n.s.
SDG	bis max. Knöchelhöhe	24,2% (8/33)	63,6% (14/22)	<i>p</i> = 0,065 n.s.
	über Knöchel	50% (10/20)	21,1% (4/19)	<i>p</i> = 0,180 n.s.
Romberg	normal	22,6% (7/31)	45,8% (11/24)	<i>p</i> = 0,180 n.s.
	pathologisch	56,3% (9/16)	33,3% (4/12)	<i>p</i> = 0,289 n.s.
Liniengang	normal	14,8% (4/27)	45% (9/20)	<i>p</i> < 0,05*
	pathologisch	61,1% (11/18)	40% (6/15)	<i>p</i> = 0,344 n.s.
V.a. SFNP	nein	43,9% (18/41)	48,4% (15/31)	<i>p</i> = 1,000 n.s.
	ja	0% (0/12)	30% (3/10)	<i>p</i> = 0,081 n.s.

Tabelle 3.15.: Anteil pathologischer Ergebnisse für R-NG und SSR-Diagnostik.

3.8.2. Vergleich zwischen Routine-Neurographie und distaler sensibler Neurographie unter Berücksichtigung klinischer Kriterien

In der Tabelle 3.16 (Seite 63) wird der Anteil pathologischer Ergebnisse zwischen der hier durchgeführten R-NG und der sensiblen Neurographie der NPM, NPL und des NPP unter Berücksichtigung klinischer Kriterien dargestellt. Der Anteil der verwertbaren Ergebnisse der distalen sensiblen Neurographie ist wie in Kapitel 3.5 beschrieben extrem gering.

3.8.3. Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Vibrationsempfinden

In den Tabellen 3.17 (Seite 63) und 3.18 (Seite 65) und im Diagramm 3.5 (Seite 64) werden in Abhängigkeit vom Vibrationsempfinden (gemessen am Großzehengrundgelenk rechts) die Ergebnisse beim Vergleich des Anteils der detektierten pathologischen Ergebnisse zwischen R-NG und SEP-Diagnostik dargestellt.

Bei einer Pallästhesie zwischen 6-8/8 ist die Rate der detektierten pathologischen Er-

Klinisches Kriterium		R-NG	sNG NPM	sNG NPL	sNG NPP
Vibration	6-8/8	20%(1/5)	33,3%(1/3)	66,7%(2/3)	100%(4/4)
	3-5/8	21,7%(5/23)	83,3%(5/6)	0%(0/0)	100%(2/2)
	0-3/8	50%(12/24)	75%(3/4)	50%(1/2)	100%(2/2)
Reflexstatus	normal	8,3%(2/24)	50%(3/6)	33,3%(1/3)	100%(3/3)
	pathologisch	55,2%(16/29)	75%(6/8)	66,7%(2/3)	100%(4/4)
SDG	max. Knöchel	24,2%(8/33)	75% (6/8)	50%(1/2)	100%(4/4)
	über Knöchel	50%(10/20)	50%(3/6)	50%(2/4)	100%(4/4)
Romberg	normal	22,6%(7/31)	71,4%(5/7)	66,7%(2/3)	100%(5/5)
	pathologisch	56,3%(9/16)	60%(3/5)	0%(0/2)	100%(2/2)
Liniengang	normal	14,8%(4/27)	60%(3/5)	0%(0/1)	100%(3/3)
	pathologisch	61,1%(11/18)	71,4%(5/7)	50%(2/4)	100%(4/4)
V.a. SFNP	nein	43,9% (18/41)	80%(8/10)	50%(2/4)	100%(5/5)
	ja	0%(0/12)	25%(1/4)	50%(1/2)	100%(3/3)

Tabelle 3.16.: Anteil pathologischer Ergebnisse bei R-NG und distaler sensiblen Neurographie (sNG) unter Berücksichtigung klinischer Kriterien.

gebnisse für die SEPs der NPM, NPL und NPP im Vergleich zur R-NG nicht signifikant erhöht. Es zeigt sich aber, dass bei Patienten mit einem Vibrationsempfinden von 3-5/8 die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines pathologischen Ergebnisses der SEPs der NPM, NPL und NPP signifikant höher ist im Vergleich zur R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,05^*$, für das SEP des NPL $p < 0,05^*$, für das SEP des NPP $p < 0,01^*$ im Vergleich zur R-NG). Bei Patienten einem Vibrationsempfinden von 0-2/8 weist nur der NPL eine signifikant höhere Rate an detektierten pathologischen Ereignissen im Vergleich zur R-NG auf ($p < 0,05^*$).

Das SEP Tib liefert im Vergleich zur R-NG keinen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen.

Vibration	R-NG	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
6-8/8	20% (1/5)	40% (2/5)	40% (2/5)	60% (3/5)	40% (2/5)
3-5/8	21,7% (5/23)	39,1% (9/23)	60,9%(14/23)	56,5% (13/23)	72,7% (16/22)
0-3/8	50% (12/24)	56,5% (13/23)	75%(18/24)	82,6% (19/23)	78,3% (18/23)

Tabelle 3.17.: Vibrationsempfinden: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG und SEP-Diagnostik.

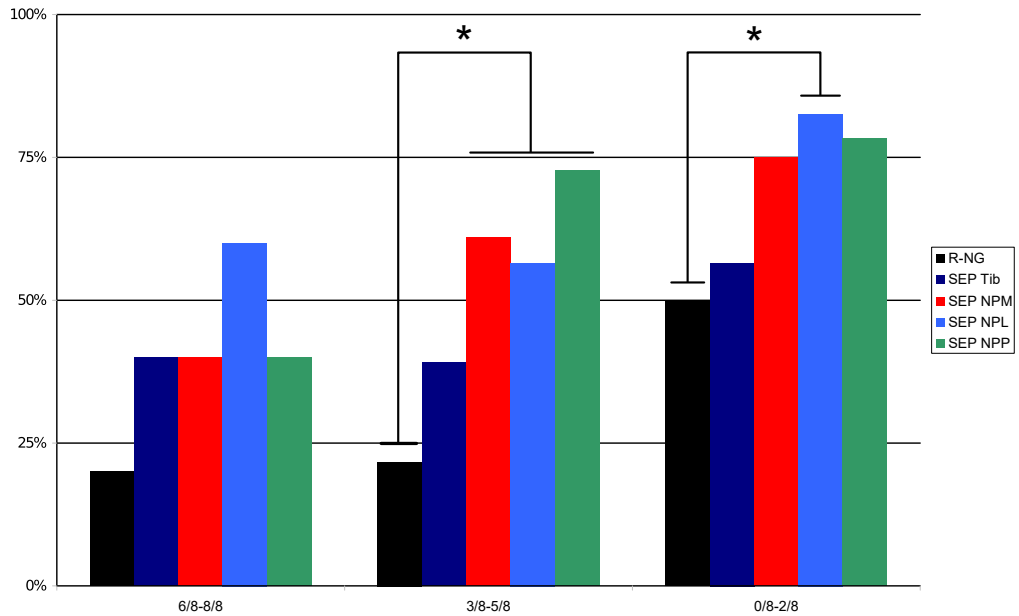


Abbildung 3.5.: Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vibrationsempfinden. Für Zahlenwerte siehe Tabellen 3.14 und 3.17 und für Signifikanzen (McNemar-Test) Tabelle 3.18.

Der jeweilige Anteil an pathologischen Ergebnissen zwischen R-NG und SEP-Diagnostik unterscheidet sich bei normalem Vibrationsempfinden nicht signifikant. Der Anteil an pathologischen Ergebnissen ist bei Patienten mit einem mittelgradig eingeschränkt Vibrationsempfinden von 3-5/8 bei der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP signifikant höher im Vergleich zur R-NG (NPM $p < 0,05^*$, NPL $p < 0,05^*$, NPP $p < 0,01^*$). Bei Patienten mit stark eingeschränkt Vibrationsempfinden von 0-2/8 zeigt nur die SEP-Messung des NPM ein signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen im Vergleich zur R-NG (NPL $p < 0,05^*$).

Unabhängig vom Schweregrad der Einschränkung des Vibrationsempfindens liefert das SEP Tib keinen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen im Vergleich zur R-NG.

Vibration	Cochrans Q	McNemar
6-8/8	NH behalten	SEP Tib vs. R-NG $p = 1,000$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p = 1,000$ n.s.
		SEP NPL vs. R-NG $p = 0,500$ n.s.
		SEP NPP vs. R-NG $p = 1,000$ n.s.
3-5/8	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,289$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p < 0,05^*$
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,05^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p < 0,01^*$
0-2/8	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p = 1,000$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p = 0,109$ n.s.
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,05^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p = 0,070$ n.s.

Tabelle 3.18.: Vibrationsempfinden: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik

3.8.4. Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Reflexstatus

In den Tabellen 3.19 (Seite 67) und 3.20 (Seite 67) und im Diagramm 3.6 (Seite 66) werden in Abhängigkeit vom Reflexstatus die Ergebnisse beim Vergleich des Anteils der detektierten pathologischen Ergebnisse zwischen R-NG und SEP-Diagnostik dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten pathologischer Ergebnisse ist für die Messung der SEPs der NPM, NPL und NPP bei unauffälligem Reflexstatus signifikant höher als für die R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,01^*$, für das SEP NPP $p = 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). In der Gruppe mit pathologischem Reflexstatus unterscheiden sich die Anteile nicht signifikant.

Auch das SEP Tib weist bei Patienten mit normalem Reflexstatus einen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen als die R-NG auf ($p < 0,05^*$). Bei pathologischem Reflexstatus ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen.

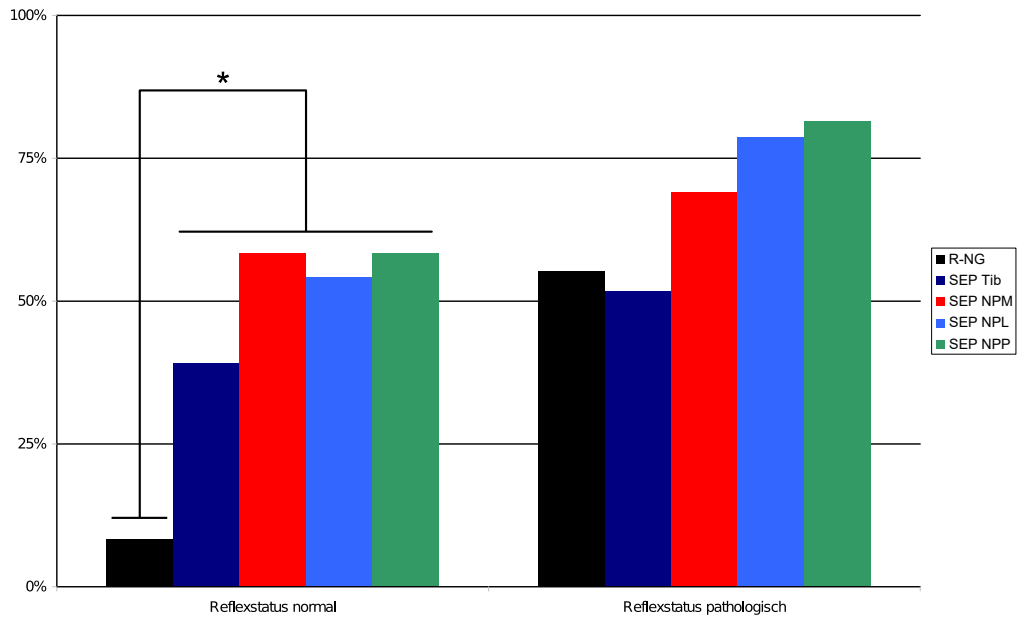


Abbildung 3.6.: Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Reflexstatus. Für Zahlenwerte siehe Tabelle 3.14 und für Signifikanzen (McNemar-Test) Tabelle 3.20.

Bei normalem Reflexstatus ist der Anteil der pathologischen Ergebnisse der SEP-Diagnostik des N. tibialis ($p < 0,05^*$), des NPM ($p < 0,01^*$), des NPL ($p < 0,01^*$) und des NPP ($p < 0,001^*$) im Vergleich zur R-NG signifikant erhöht. Bei pathologischem Reflexstatus besteht zwischen R-NG und SEP-Diagnostik kein signifikanter Unterschied im Anteil pathologischer Ergebnisse.

Reflex	R-NG	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
normal	8,3%(2/24)	39,1%(9/23)	58,3%(14/24)	54,2%(13/24)	58,3%(14/24)
pathologisch	55,2%(16/29)	51,7%(15/29)	69%(20/29)	78,6%(22/28)	81,5%(22/27)

Tabelle 3.19.: Reflexstatus: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG und SEP-Diagnostik.

Reflexstatus	Cochrans Q	McNemar
normal	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p < 0,05^*$
		SEP NPM vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p < 0,001^*$
pathologisch	NH behalten	SEP Tib vs. R-NG $p = 1,000$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p = 0,289$ n.s.
		SEP NPL vs. R-NG $p = 0,070$ n.s.
		SEP NPP vs. R-NG $p = 0,065$ n.s.

Tabelle 3.20.: Reflexstatus: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik.

3.8.5. Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom sensiblen distalen Gradienten

In den Tabellen 3.21 (Seite 69) und 3.22 (Seite 69) und im Diagramm 3.7 (Seite 68) werden in Abhängigkeit vom SDG die Ergebnisse beim Vergleich des Anteils der detektierten pathologischen Ergebnisse zwischen R-NG und SEP-Diagnostik dargestellt. Bei einem SDG, der von distal bis maximal auf Höhe des Knöchels reicht, ist der Anteil pathologischer Ergebnisse im Vergleich zur R-NG für die SEPs der NPM, NPL und NPP signifikant erhöht (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,001^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). Für die Gruppe, in der der SDG Knöchelhöhe übersteigt, liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der R-NG und den SEPs der NPM, NPL und NPP vor. Auch das SEP Tib weist bei Patienten mit SDG bis auf max. Knöchelhöhe einen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen als die R-NG ($p < 0,01^*$). Bei einem SDG, der Knöchelhöhe überschreitet, liegt kein signifikanter Unterschied vor.

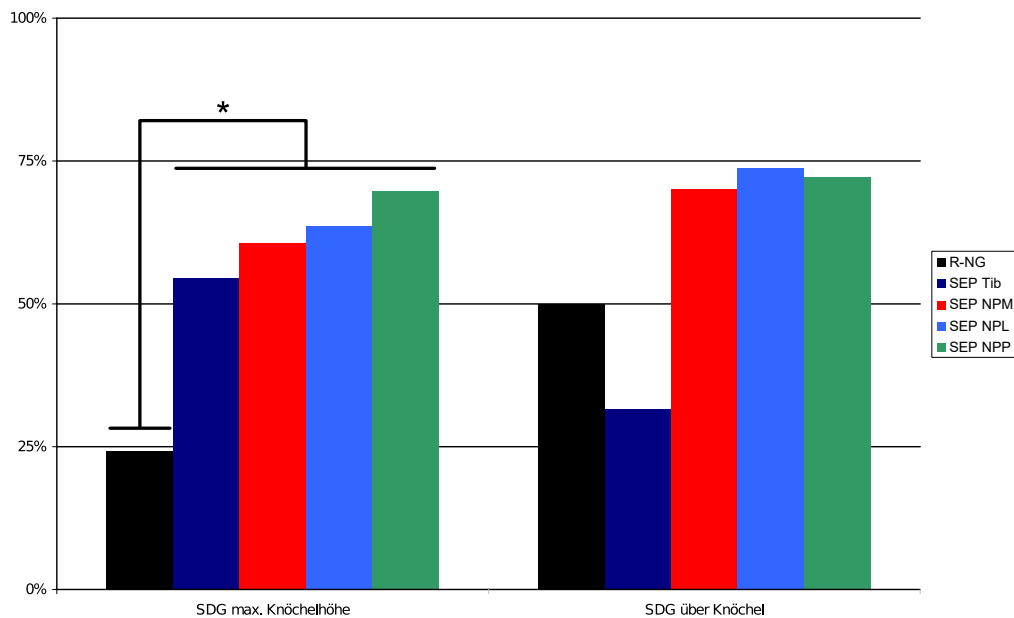


Abbildung 3.7.: Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom SDG. Für Zahlenwerte siehe Tabelle 3.14 und für Signifikanzen (McNemar-Test) Tabelle 3.22.

Bei einer maximalen Ausbreitung des SDG auf Knöchelhöhe unterscheiden sich die Anteile der pathologischen Ergebnisse zwischen R-NG und der SEP-Diagnostik signifikant (für das SEP Tib $p < 0,01^*$, für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,001^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$). Bei einer Überschreitung des SDG der Knöchelhöhe unterscheiden sich die Anteil der pathologischen Ergebnisse von R-NG und SEP-Diagnostik nicht signifikant.

SDG	R-NG	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
max. Knöchel	24,2% (8/33)	54,5%(18/33)	60,6%(20/33)	63,6%(21/33)	69,7%(23/33)
über Knöchel	50%(10/20)	31,6%(6/19)	70%(14/20)	73,7%(14/19)	72,2%(13/18)

Tabelle 3.21.: SDG: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG und SEP-Diagnostik.

SDG	Cochrans Q	McNemar
bis max. Knöchel	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPM vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,001^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p < 0,001^*$
über Knöchel	NH behalten	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,219$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p = 0,289$ n.s.
		SEP NPL vs. R-NG $p = 0,219$ n.s.
		SEP NPP vs. R-NG $p = 0,219$ n.s.

Tabelle 3.22.: SDG: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik.

3.8.6. Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Romberg-Stehversuch

In den Tabellen 3.23 (Seite 71) und 3.24 (Seite 71) und im Diagramm 3.8 (Seite 70) werden in Abhängigkeit vom Ergebnis des Romberg-Stehversuchs die Ergebnisse beim Vergleich des Anteils der detektierten pathologischen Ergebnisse zwischen R-NG und SEP-Diagnostik dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied des Anteils pathologischer Ergebnisse zwischen R-NG und SEPs der NPM, NPL und NPP liegt für die Gruppe mit unauffälligem Romberg-Stehversuch vor; hier sind die SEPs der NPM, NPL und NPP signifikant häufiger pathologisch als die R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,01^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). Bei einem pathologischen Romberg-Stehversuch unterscheiden sich die Häufigkeiten von pathologischen Ergebnissen nicht signifikant. Das SEP Tib liefert im Vergleich zur R-NG in beiden Fällen keinen signifikant höheren Anteil pathologischer Ergebnisse.

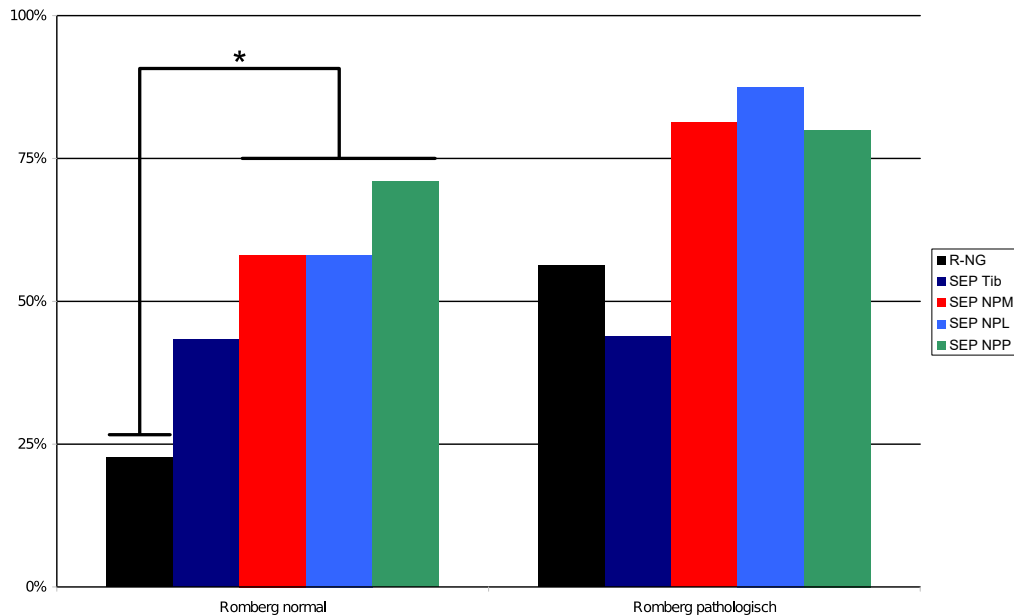


Abbildung 3.8.: Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Romberg-Stehversuch. Für Zahlenwerte siehe Tabelle 3.14 und für Signifikanzen (McNemar-Test) Tabelle 3.24.

Bei einem normalen Ergebnis des Romberg-Stehversuchs unterscheidet sich der Anteil pathologischer Ergebnisse der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP signifikant von dem der R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,01^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$). Bei einem pathologischen Romberg-Stehversuch unterscheidet sich der Anteil pathologischer Ergebnisse von R-NG und SEP-Diagnostik nicht signifikant. Das SEP Tib liefert in beiden Fällen keinen signifikant höheren Anteil pathologischer Ergebnisse als die R-NG.

Romberg	R-NG	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
normal	22,6% (7/31)	43,3%(13/30)	58,1%(18/31)	58,1%(18/31)	71%(22/31)
pathologisch	56,3% (9/16)	43,8%(7/16)	81,3%(13/16)	87,5%(14/16)	80%(12/15)

Tabelle 3.23.: Romberg-Stehversuch: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG und SEP-Diagnostik.

Romberg	Cochrans Q	McNemar
normal	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,109$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p < 0,001^*$
pathologisch	NH behalten	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,689$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p = 0,219$ n.s.
		SEP NPL vs. R-NG $p = 0,063$ n.s.
		SEP NPP vs. R-NG $p = 0,125$ n.s.

Tabelle 3.24.: Romberg-Stehversuch: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik.

3.8.7. Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Liniengang

In den Tabellen 3.25 (Seite 73) und 3.26 (Seite 73) und im Diagramm 3.9 (Seite 72) werden in Abhängigkeit vom Ergebnis des Liniengangs die Ergebnisse beim Vergleich des Anteils der detektierten pathologischen Ergebnisse zwischen R-NG und SEP-Diagnostik dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied im Anteil der pathologischen Ergebnisse zwischen R-NG und SEPs der NPM, NPL und NPP liegt für die Gruppe mit unauffälligem Liniengang vor; hier sind die SEPs der NPM, NPL und NPP signifikant häufiger pathologisch als die R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,001^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). Bei einem pathologischen Liniengang unterscheidet sich der Anteil pathologischer Ergebnisse nicht signifikant. Das SEP Tib liefert im Vergleich zur R-NG keinen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen.

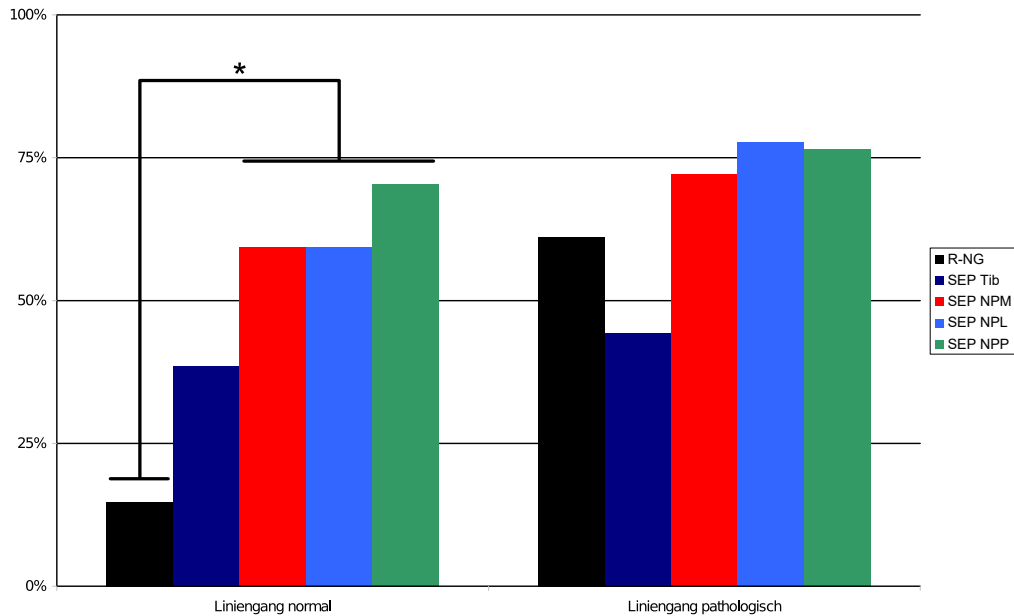


Abbildung 3.9.: Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom Liniengang. Für Zahlenwerte siehe Tabelle 3.14 und für Signifikanzen (McNemar-Test) Tabelle 3.26.

Bei normalem Liniengang unterscheidet sich der Anteil pathologischer Ergebnisse bei SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP signifikant vom dem der R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,001^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$); das SEP Tib liefert keinen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen im Vergleich zur R-NG. Bei pathologischem Liniengang liegt kein signifikanter Unterschied im Anteil pathologischer Ergebnisse zwischen R-NG und SEP-Diagnostik vor.

Liniengang	R-NG	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
normal	14,8%(4/27)	38,5%(10/26)	59,3% (16/27)	59,3% (16/27)	70,4% (19/27)
pathologisch	61,1%(11/18)	44,4%(8/18)	72,2% (13/18)	77,8% (14/18)	76,5% (13/17)

Tabelle 3.25.: Liniengang: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG und SEP-Diagnostik.

Liniengang	Cochrans Q	McNemar
normal	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,070$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,001^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p < 0,001^*$
pathologisch	NH behalten	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,453$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p = 0,687$ n.s.
		SEP NPL vs. R-NG $p = 0,375$ n.s.
		SEP NPP vs. R-NG $p = 0,375$ n.s.

Tabelle 3.26.: Liniengang: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik.

3.8.8. Vergleich Routine-Neurographie und SEP-Diagnostik in Abhängigkeit vom vorliegenden Verdacht auf Small-Fiber-Neuropathie

In den Tabellen 3.27 (Seite 74) und 3.28 (Seite 74) und im Diagramm 3.10 (Seite 75) wird in Abhängigkeit davon, ob der V.a. SFNP vorliegt, der jeweilige Anteil der detektierten pathologischen Ergebnisse von R-NG und SEP-Diagnostik dargestellt.

In der Gruppe der Probanden, bei der kein V.a. SFNP besteht, ist der Anteil pathologischer Ergebnisse im Vergleich zur R-NG für die SEPs der NPM, NPL und des NPP signifikant erhöht.

Auch bei bestehendem V.a. SFNP liefert die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP einen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen im Vergleich zur R-NG, die definitionsgemäß bei V.a. SFNP normwertig ist (siehe Kapitel 2.6.3) (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,05^*$, für das SEP des NPP $p < 0,05^*$

im Vergleich zur R-NG).

Der Anteil pathologischer Ergebnisse des SEP Tib unterscheidet sich in beiden Fällen nicht signifikant von dem der R-NG.

V.a. SFNP	R-NG	SEP Tib	SEP NPM	SEP NPL	SEP NPP
nein	43,9% (18/41)	53,7% (22/41)	65,9% (27/41)	73,2% (30/41)	77,5% (31/40)
ja	0% (0/12)	18,2% (2/11)	58,3% (7/12)	45,5% (5/11)	45,5% (5/11)

Tabelle 3.27.: V.a. SFNP: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG und SEP-Diagnostik.

	Cochrans Q	McNemar
kein V.a. SFNP	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,454$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p < 0,05^*$
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p < 0,01^*$
V.a. SFNP	NH ablehnen	SEP Tib vs. R-NG $p = 0,167$ n.s.
		SEP NPM vs. R-NG $p < 0,01^*$
		SEP NPL vs. R-NG $p < 0,05^*$
		SEP NPP vs. R-NG $p < 0,05^*$

Tabelle 3.28.: V.a. SFNP: Anteil pathologischer Ergebnisse R-NG vs. SEP-Diagnostik.

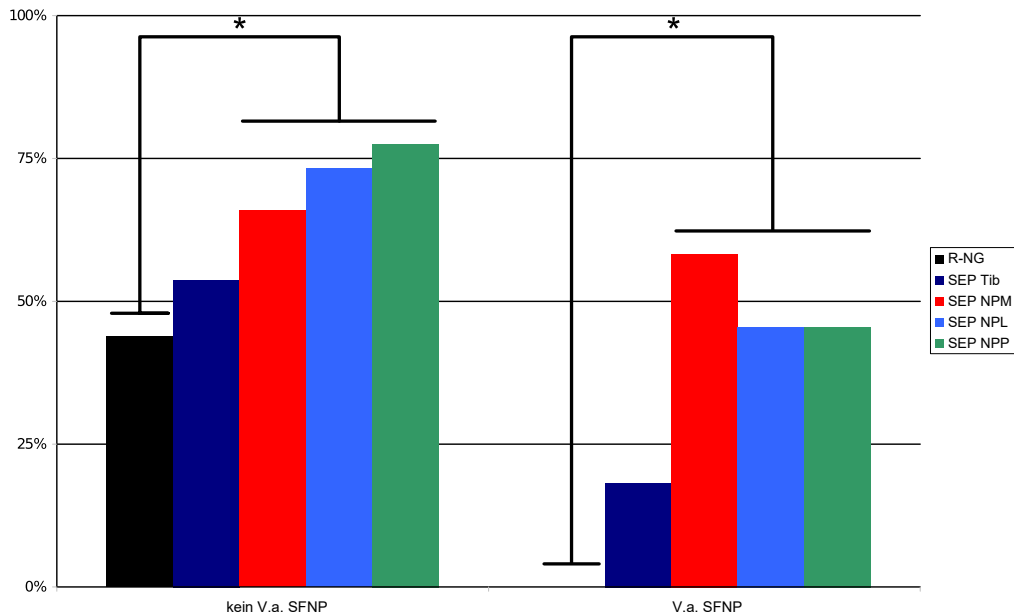


Abbildung 3.10.: Anteil pathologischer Ergebnisse in Abhängigkeit vom V.a. SFNP. Für Zahlenwerte siehe Tabelle 3.14 und für Signifikanzen (McNemar-Test) Tabelle 3.28. Wenn kein V.a. SFNP vorliegt, unterscheidet sich der Anteil pathologischer Ergebnisse bei SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP signifikant vom dem der R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,05^*$, für das SEP des NPL $p < 0,01^*$, für das SEP des NPP $p < 0,01^*$). Auch bei vorliegendem V.a. SFNP unterscheidet sich der Anteil pathologischer Ergebnisse bei SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP signifikant von dem der R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,05^*$, für das SEP des NPP $p < 0,05^*$). Das SEP Tib liefert in beiden Fällen keinen signifikant höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen im Vergleich zur R-NG.

4. Diskussion

4.1. Das Patientenkollektiv und die körperliche Untersuchung

Es wurden 53 Probanden mit klinischen Zeichen einer PNP untersucht. Durch die Korrelation der Höhe des SDG der beiden unteren Extremitäten wird bestätigt, dass die Probanden eine distal symmetrische sensible Neuropathie aufweisen (Korrelation nach Pearson 0,834**) (siehe Kapitel 3.2), was unter anderem für eine diabetische PNP typisch ist [67] (bei 20,8% der Probanden lag ein bereits internistisch diagnostizierter Diabetes vor).

4.2. Die Sympathische Hautantwort

Bei der Durchführung der SSR zeigte sich eine gute Toleranz der Probanden für diese Messung. Dies ist möglicherweise auf die schnelle Durchführung mit einer zweimaligen Stimulation zurückzuführen, wohingegen bei anderen elektrophysiologischen Untersuchungen teilweise vielzählige Wiederholungen nötig sind. Physiologische Ausfälle der SSR traten bei sieben Probanden (17,1%) nur an den Füßen auf und bei einem Probanden (2,4%) sowohl an Händen als auch an Füßen. Ausfälle an den Händen alleine traten nicht auf. In der Literatur finden sich zur SSR widersprüchliche Ergebnisse. Schon 1987 kam eine Studie von Soliven et al. zum Ergebnis, dass die Sensitivität der SSR-Diagnostik al-

leine zur Erfassung autonomer Faserbeteiligung eingeschränkt ist [75]. Seitdem wurde dies von anderen Studien bestätigt [2]. In einer Studie von Morkavuk und Leventoglu (2014) konnte mithilfe der SSR nicht zwischen Probanden mit klinischem Verdacht auf eine SFNP und der Kontrollgruppe unterschieden werden [49]. Devigili et al. zeigten, dass für die sichere Diagnostik einer SFNP nur eine Kombination aus klinischen Befunden, funktioneller Untersuchung (QST) und einer mittels Hautbiopsie erhobenen Prüfung der Dichte epidermaler Fasern zuverlässig waren [13]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde für die Erfassung der SSR mindestens zweimal stimuliert, um einen validen Befund zu erhalten (durch Reproduktion kann die Latenz eindeutig festgelegt werden) und eine einminütige Pause zwischen den Stimulationen eingehalten, um eine Habituation zu vermeiden. Die SSR-Diagnostik weist in dieser Arbeit gegenüber der R-NG keinen Vorteil im Anteil der detektierten pathologischen Ergebnisse auf. Obwohl die sensiblen Nervenfasern bei einer diabetischen PNP früher betroffen sind als die motorischen [47] und die SSR-Diagnostik hauptsächlich die Funktion der marklosen C-Fasern erfasst, konnte nicht gezeigt werden, dass bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer SFNP die SSR gehäuft pathologische Ergebnisse liefert (3.8.1). Die Nullhypothese [1] kann somit nicht verworfen werden.

4.3. Die Routine-Neurographie

4.3.1. Methodik in der Routine-Neurographie: Fehlerquellen und Probleme der motorischen und sensiblen Neurographie sowie der F-Wellen-Untersuchung

Typische Probleme bei Durchführung und Interpretation der Neurographie stellen die korrekte Positionierung der Ableitelektroden, das Erreichen einer ausreichenden Reizstärke zur supramaximaler Stimulation, das Vorliegen eines insb. proximalen oder weit

distal gelegenen Konduktionsblocks bzw. die Unterscheidung zwischen Konduktionsblock und temporaler Dispersion, Innervationsanomalien und der Einfluss der Hauttemperatur auf die DML und NLG dar. Bei der F-Wellen-Untersuchung spielt zudem noch die Verwechslungsgefahr mit Spätkomponenten des MSAP und A-Wellen eine wichtige Rolle [9]. Der Einfluss der Temperatur ist groß. Die motorische NLG nimmt um 1,5-2,5m/s pro Abnahme der Temperatur um 1°C ab, die motorische Latenz nimmt um 0,2ms zu; bei der sensiblen Neurographie nimmt die NLG pro °C Temperaturabnahme um 1,1-2,25m/s ab und die Latenz um 0,2-0,3ms zu [3]. Daher wurde ein Thermometer benutzt, mit dem vor der elektrophysiologischen Messung die Oberflächentemperatur der Extremität gemessen wurde. Danach wurde diese gegebenenfalls auf mindestens 34°C mit warmem Wasser aufgewärmt.

Die gute Vorbereitung der Haut spielt zum einen für eine qualitativ gute Ableitung, insbesondere der oft niedrigamplitudigen SNAP, zum anderen für die Vermeidung unnötig hoher Stromintensitäten eine wichtige Rolle. Sie beinhaltet das Entfetten und Trocknen der für Stimulation und Ableitung benutzten Hautareale. Um die Häufigkeit dieser Probleme zu minimieren, wurden das oben beschriebene Vorgehen zur Ermittlung der korrekten Elektrodenpositionierung sorgfältig unter Beachtung der motorischen bzw. sensiblen Antwort eingehalten und das gemessene Antwortpotential durch einen zweiten Untersucher nach gängigen Kriterien bewertet. Patienten mit elektrophysiologischen Verdacht auf Konduktionsblock und Innervationsanomalien wurden aus der Studie ausgeschlossen.

4.3.2. Sensitivität der Routine-Neurographie

In der elektrophysiologischen R-NG sind die Methoden der motorischen Neurographie mit F-Wellen-Untersuchung sowie die sensible Neurographie schon seit Jahrzehnten in klinischer Anwendung und daher im klinischen Alltag gut etabliert [33]. Dennoch weist die R-NG Schwächen auf: Die Diagnosestellung einer PNP stellt sich bei vielen Pati-

enten mit entsprechenden klinischen Zeichen schwierig dar, wenn die R-NG diskrepant zur klinischen Einschätzung normale Ergebnisse liefert [60] [12].

Bei der R-NG zur Diagnostik einer PNP wird distal an Nervenstämmen auf Höhe der Knöchel (N. tibialis) bzw. im Verlauf des Unterschenkels (N. suralis) gereizt. Die Ableitung erfolgt über dem M. abductor hallucis (N. tibialis) bzw. über dem Nervenstamm in Höhe des Malleolus lateralis (N. suralis). Zwar wird in der Literatur die Neurographie des N. suralis als sensitivste Untersuchung zur Frage einer vorliegenden diabetischen Polyneurographie beschrieben [82] [17], doch kann auch mit dieser keine funktionelle Beurteilung der noch weiter distal gelegenen Nervenverzweigungen durch die R-NG erzielt werden, obwohl Schädigungen im Sinne einer PNP dort früher zu erwarten sind [68]. Des Weiteren erfasst die R-NG hauptsächlich die Funktion der schnell leitenden dick myelinisierten Fasern der Nerven; die im Befundbericht angegebene NLG misst durch Setzen des Latenzmarkers am Abgang des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) aus der Grundlinie nur die Leitgeschwindigkeit dieser Faserpopulation. Die nicht- oder nur dünn myelinisierten Fasern, die zwar den Großteil der Fasern stellen, aber langsamere Leitungsgeschwindigkeiten aufweisen, werden mit Messung der Latenz des Antwortpotentials nicht dargestellt. Eine Läsion dieser Fasern könnte sich jedoch in einer vermehrten Potentialdispersion darstellen. Dies betrifft vor allem die afferenten sensorischen und die efferenten autonomen Fasern. Dementsprechend ist die elektrophysiologische R-NG auch ungeeignet, eine SFNP zu erfassen [50] [59] [38]. Kleinste periphere Fasern werden nicht erfasst, obwohl diese in der Entstehung einer PNP früher als stammnahe Fasern betroffen sind [68] und deren Beteiligung für die Frühsymptome einer PNP ursächlich ist. In dieser Arbeit konnte mit der R-NG nur bei 34,0% der Probanden (18 von 53 Probanden) eine Pathologie festgestellt werden, obwohl alle Probanden klinische Zeichen einer PNP aufwiesen.

4.4. Die distale sensible Neurographie der Nn. plantares medialis et lateralis und peronaeus profundus

Die distale sensible Neurographie der NPM, NPL und NPP ist sehr häufig altersbedingt nicht verwertbar. Grund hierfür sind die durch Harder erfassten Altersgrenzen von 60 (NPM), 40 (NPL) und 50 Jahren (NPP), bei deren Überschreitung aufgrund der hohen physiologischen Ausfallraten keine Unterscheidung zu krankheitsbedingten Ausfällen möglich ist [28]. In unserer Studie lag der Altersdurchschnitt bei 64,8 Jahren, sodass bei den meisten Probanden ein nicht evoziertes SNAP nicht zwangsläufig als pathologisch betrachtet werden konnte. Die Altersabhängigkeit der sensiblen Neurographien wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Während zum Beispiel Hennessey et al. die SNAP der oberen Extremitäten als stabil beschrieben [30], zeigte sich in einer retrospektiven Datenanalyse von Rivner die SNAP des N. ulnaris deutlich altersabhängig mit kompletten Ausfällen beginnend ab dem 50. Lebensjahr und ein zunehmendes Fehlen des SNAP des N. suralis ab 70 Jahren [65], was auch den hier benutzten Normwerttabellen für die sensiblen Neurographien der NPM, NPL und NPP eher entspricht. So waren in dieser Arbeit die sensiblen Neurographien des NPM in 72,0% der Fälle, des NPL in 87,5% der Fälle und des NPP in 83,0% der Fälle altersbedingt nicht verwertbar (siehe Kapitel 3.5 auf Seite 52). Ein verwertbares pathologisches Ergebnis zeigte sich hauptsächlich durch Potentialausfälle (bis zu 87,5% beim NPP), wohingegen pathologische Amplituden oder NLG nur selten auftraten (7,1% bei NPM und 12,5% beim NPP; bei NPL trat dies bei keinem einzigen Probanden auf). Die Anzahl der aus sonstigen Gründen nicht verwertbaren Messungen bei den sensiblen Neurographien der NPM, NPL und NPP betrug bei allen drei Nerven jeweils 9,4%. Grund hierfür waren folgende Faktoren: Schon kleine Änderungen in der Positionierung der Ableitelektrode führen zu einer relativ großen Abweichung vom Nervenverlauf dorsal des Malleolus medialis. Hinzu kommen Bewe-

gungsartefakte und Artefakte durch Muskelanspannung bei unruhigen Probanden. Bei starker Verhornung der Haut der Fußsohle könnten trotz guter Vorbereitung der Haut durch Enthornen und Entfetten eventuell höhere Stromstärken benötigt werden, um ein SNAP zu erzeugen. Diese ging wahrscheinlich auf Kosten der Toleranz der Messung, die jedoch groß war; insgesamt musste nur bei einem Probanden die sensible Neurographie des NPP schmerzbedingt abgebrochen werden. Die Aussagekraft der distalen sensiblen Neurographie der NPM, NPL und NPP erscheint im Vergleich zur R-NG und der SEP-Diagnostik stark eingeschränkt. Neben den zahlreichen altersbedingt nicht verwertbaren Ergebnissen ([28] ist der Anteil der aus sonstigen Gründen nicht verwertbaren Messungen relativ hoch, was wahrscheinlich auf die schwierige korrekte Positionierung der Ableitelektrode dorsal des Malleolus medialis zurückzuführen ist (siehe auch 4.6.2).

4.5. Erfassung und Eigenschaften der somatosensibel evozierten Potentiale

4.5.1. Registrierung der somatosensibel evozierten Potentiale

Während die periphere Neuroanatomie und damit die Stimulationspunkte für die SEPs weithin bekannt und akzeptiert sind, ist die Position der Ableitelektroden über dem Skalp in der Literatur umstritten. Miura et al. kamen bei der Untersuchung des N. tibialis zum Schluss, dass hinsichtlich der Referenzelektrode P38 bei einer Cz'-Cc Positionierung konstanter zur reproduzieren sei, als bei einer Cz'-Fz Positionierung [48]. Riffel und Stöhr zeigten, dass zwar die frühen Komponenten der kortikalen Reizantwort in Abhängigkeit der Positionierung der Referenzelektrode variieren, sich P40 und die späten Komponenten allerdings unabhängig von der Position der Referenzelektrode darstellen lassen [64]. Auch weitere Arbeiten zeigen P40 als erste konstante Bewegung im

kortikalen Antwortpotential [42] [56] [15] [40]. Entsprechend dieser Arbeiten bestimmen wir mithilfe P40 die Latenz. Zur Latenzbeurteilung wird die Darstellung des SEP-Primärkomplex benötigt. Dieser ist im Gegensatz zur Amplitudengröße der SEPs vom Bewusstseinszustand des Patienten unabhängig [78] [52]. Mit der benötigten hohen Anzahl von Wiederholungen für die SEP-Analyse geht zum einen ein entsprechend hoher Zeitaufwand einher (Dauer pro untersuchtem Nerv bei Stimulationsfrequenz von 3Hz und mindestens 200 Wiederholungen mindestens 1min 7s), und es setzt zum anderen auch eine gute Toleranz für dieses Zeitintervall vom Probanden voraus. Bei den SEP-Messungen war der Anteil der aus sonstigen Gründen nicht verwertbaren Messungen gering (bei je einem bzw. 2 Probanden für den NPL und den NPP); die SEP-Messungen des N. tibialis und des NPM waren in allen Fällen verwertbar (siehe 3.6 auf Seite 54).

4.5.2. Auswertung des somatosensibel evozierten Potentials

Die SEPs bei Stimulation von Beinnerven werden durch die Ableitung von Kortexpotentialen mittels Oberflächenelektroden über dem entsprechenden Hirnareal gemessen. Das SEP beschreibt dabei einen typischen Verlauf: Der Primärantwort folgen variable Potentialschwankungen, die in der Literatur uneinheitlich beschrieben werden [73] [42] [56]. Daraufhin folgen w-förmige Potentialschwankungen, die durch die Komponente P40, N50, P60, N80 beschrieben werden [78]. P40 stellt dabei die erste konstant beschriebene Potentialschwankung dar [42] [56] [15] [40] [64] und wird deshalb zur Latenzbestimmung herangezogen. Der Ursprung der Komponente P40 liegt in der Area 3b des Kortex [79]. Die Ableitung erfolgt bei den durch uns durchgeführten Messungen von Beinnerven und insbesondere des N. tibialis und seiner Äste, der NPM und NPL, bzw. des NPP durch Oberflächenelektroden über dem Beinfield der somatosensorischen Rinde. Die aktive Elektrode wird über Cz' positioniert und die Referenzelektrode bei Fz frontomedian [79].

Zur Bewertung des SEP der Beinnerven wird die P40-Latenz herangezogen. P40 ist un-

abhängig vom Referenzort gut zu erfassen und zeigt sich stabil [64]. Die Aussagekraft der Amplituden der kortikalen SEPs ist in der Literatur sehr umstritten, da sie aufgrund zentraler Verstärkungsmechanismen nicht verlässlich und ein rein mathematisches Konstrukt sind, das aus dem Average-Prozess hervorgeht und abhängig vom Signal-Rausch-Verhältnis ist [1] [78] [52]. Das SEP Tib ist schon in vielen Kliniken gut standardisiert und wird insbesondere zur Ergänzung der motorischen und sensiblen Neurographie hinzugezogen [83]. Frischholz et al. zeigten, dass auch die SEPs der NPM, NPL und NPP stabil nachzuweisen sind und erstellten eine Normwerttabelle der P40-Latenz [22].

4.5.3. Eigenschaften der pathologischen Befunde in der SEP-Diagnostik

Beim Vergleich der Eigenschaften der pathologischen Ergebnisse zeigt sich, dass sich Pathologika der SEPs der NPM, NPL und NPP meist durch Ausfälle manifestieren und nur in wenigen Fällen verzögerte Latenzen auftreten. Pathologika in der SEP-Diagnostik des N. tibialis hingegen treten häufiger durch Verzögerungen in den Latenzen und seltener durch Ausfälle in Erscheinung (siehe Abbildung 4.1 auf Seite 85). Dies entspricht früheren Studien, in welchen das SEP des N. tibialis erst im fortgeschrittenen Stadium einer PNP ausfällt, wohingegen es in den früheren auch subklinischen Stadien durch Latenzverlängerungen auffällig wird [84] [53].

Eine Erklärung könnte die Schwellenabhängigkeit der kortikalen Potentiale durch transsynaptische Verstärkereffekte bieten [19]. Gerade bei Vorliegen einer axonalen Schädigung kann ein Eingangssignal durch transsynaptische Verstärkung normwertig erscheinen und entgeht somit der SEP-Diagnostik [29]. Vielleicht lag in manchen Fällen die gewählte Reizstromstärke, die für die SEPs der NPM, NPL und NPP der dreifachen sensiblen Reizschwelle des Probanden entsprach, unter der benötigte Schwellenhöhe für die transsynaptische Verstärkung des peripheren Signals, sodass kein transsynaptisch verstärktes kortikales Antwortpotential erzeugt und damit detektiert wurde. Ande-

rerseits kann wahrscheinlich analog zur Beobachtung bei SEPs (gemischt-)motorischer Faserpopulationen ([52]) bei zunehmender Reizstromstärke ab dem Überschreiten der Schwelle im Sinne einer Sättigung keine weitere Zunahme der Potentialamplituden und wahrscheinlich auch Abnahme der Latenz erfolgen.

Am ehesten lässt sich jedoch die Verteilung der pathologischen Befunde bei distaler Stimulation zugunsten des Potentialausfalls bei den SEPs der NPM, NPL und NPP durch die größere Wertebereichsstreuung im Vergleich zum SEP des N. tibialis erklären. So liegt z.B. beim SEP Tib die maximale physiologische Seitendifferenz der P40-Latenz bei 2,5ms (dies entspricht einer 2,5fachen SD), wohingegen sie beim SEP des NPM mit 5,25ms mehr als das Doppelte beträgt (vergleiche hierzu Abbildung 4.1 auf Seite 85). Dies könnte dazu führen, dass eventuell krankhaft verzögerte Latenzen nicht als solche erfasst werden.

4.5.4. Vergleich der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP und der distalen sensiblen Neurographie

Ein Vergleich zwischen den SEPs der NPM, NPL und NPP und der distalen sensiblen Neurographie derselben Nerven ist nur eingeschränkt möglich. Die SEPs waren in dieser Arbeit wesentlich einfacher durchzuführen und in ihrer Aussagekraft stärker als die distale sensible Neurographie. Die pathologischen Befunde der distalen sensiblen Neurographie der NPM, NPL und NPP sind in höherem Alter nicht verwertbar, was einen Großteil der PNP-Patienten von vorneherein ausschließt (Altersgrenzen siehe Kapitel 2.5.4)[28]. Die SEPs der NPM, NPL und NPP zeigen sich hingegen auch in fortschreitendem Alter stabil, wofür möglicherweise transsynaptische Verstärkereffekte des zentralen Nervensystems ursächlich sind [19]. So könnte bei vorliegendem nicht evozierbaren SNAP ein kortikales Antwortpotential detektiert werden. Außerdem ist die distale sensible Neurographie häufig aus sonstigen Gründen (siehe Kapitel 3.5 auf Seite 52 und Kapitel 4.6.2 auf Seite 87) nicht verwertbar. Die Anzahl an verwertbaren Er-

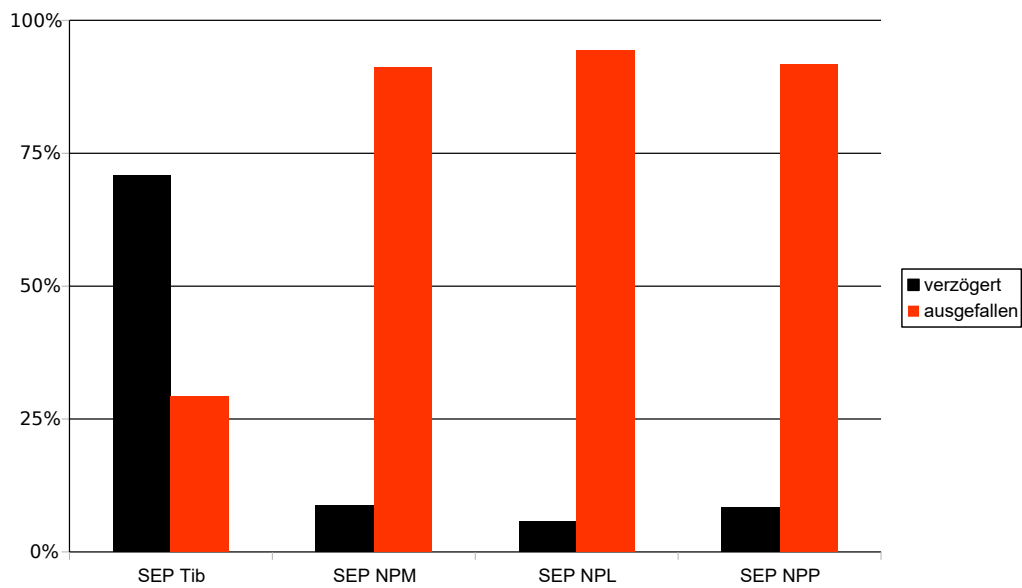


Abbildung 4.1.: Eigenschaften pathologischer SEPs.

Ein pathologisches SEP Tib manifestiert sich in 70,8% der Fälle durch eine verlängerte Latenzzeit, die pathologischen SEPs der NPM, NPL und NPP hingegen in je 9,2%, 94,3% und 90,7% der Fälle durch fehlende Reizantworten.

gebnissen bei der distalen sensiblen Neurographie der NPM, NPL und NPP ist in dieser Studie zu gering, um statistisch valide Vergleiche zur Detektion von pathologischen Ergebnissen zu ermöglichen. Es kann geschlussfolgert werden, dass unter den jeweiligen Altersgrenzen der einzelnen Nerven für den Vergleich zwischen der distalen sensiblen Neurographie und SEP-Erfassung in dieser Studie zu wenig Fallzahlen bestehen. Über den Altersgrenzen der distalen sensiblen Neurographie bietet die SEP-Messung den großen Vorteil, dass sich auch Pathologika verwerten lassen. Die Nullhypothese [3] kann somit nicht verworfen werden, in der Praxis ist jedoch die SEP-Diagnostik der distalen sensiblen Neurographie stark überlegen.

4.6. Vergleich von Routine-Neurographie und erweitertem Messprogramm

4.6.1. Schmerzbedingte Einschränkung der Messungen

Die Anzahl schmerzbedingt abgebrochener Messungen war bei allen Methoden niedrig. Je nur eine schmerzbedingt abgebrochene Messung (entsprechend 1,9% der Probanden) trat in der R-NG bei der Neurographie des N. peroneus und des N. suralis sowie im erweitertem Messprogramm bei der SEP-Diagnostik des N. tibialis und bei der distalen sensiblen Neurographie des NPP auf. Die übrigen Messungen wurden sehr gut toleriert: Sowohl die Neurographie des N. tibialis in der R-NG als auch die SEPs der NPM, NPL und NPP waren für die Probanden schmerzfrei. Die Erfassung der SEPs der NPM, NPL und NPP ist trotz des etwas höherem Zeitbedarfs aufgrund der benötigten Wiederholungen eine sehr gut tolerierte Methode. Vergleichbare konkrete Zahlen zur schmerzbedingt abgebrochenen Messungen liegen in der Literatur kaum vor. In ähnlich durchgeführten Arbeiten wurden schmerzbedingt abgebrochenen SEP-Messungen als bis zu 11% beziffert [22] [21], was in dieser Arbeit nicht bestätigt werden kann. Im Allgemeinen

werden die elektroneurographischen Untersuchungen der R-NG und auch die Erfassung von SEPs (insbesondere wenn keine Nadelelektroden benutzt werden) durch die meisten Patienten höchstens als geringfügig schmerzhaft, aber gut tolerabel beschrieben [11].

4.6.2. Aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen

Die Anzahl der aus sonstigen Gründen nicht verwertbaren Messungen fällt in den verschiedenen Neurographien sehr unterschiedlich hoch aus. Die meisten aus sonstigen Gründen nicht verwertbaren Messungen weisen in der R-NG die Neurographie des N. peronaeus sowie im erweiterten Messprogramm die distale sensible Neurographie der NPM und NPL und NPP (je 9,4%). In der R-NG des N. suralis und im erweiterten Messprogramm bei SEP des NPP sind dagegen nur 3,8% aus sonstigen Gründen nicht verwertbar. Beim SEP des NPL waren 1,9% der Messungen aus sonstigen Gründen nicht verwertbar. Keine aus sonstigen Gründen nicht verwertbaren Messungen traten in der R-NG bei der Neurographie des N. tibialis und im erweiterten Messprogramm bei der SEP-Messung des N. tibialis und des NPM auf. Gründe für aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen sind neben Muskelartefakten, die durch ungewollte Bewegungen der Probanden entstehen, vor allem die unterschiedlich schwierige Positionierung der Stimulations- und Ableitelektroden. Vor allem bei der distalen sensiblen Neurographie verursachen kleinste Positionsänderungen der Ableitelektroden dorsal des Malleolus medialis deutliche Verschiebungen zum Nervenverlauf. Dagegen ist die Cz'-Fz-Position der Ableitelektroden für die SEP-Messung einfach auffindbar (s. u. Kapitel 4.6.3).

4.6.3. Durchführbarkeit

Bei der hier durchgeführten R-NG gestaltete sich die Neurographie des N. tibialis in der Anwendung als besonders einfach und es gab bei unseren Messungen im Gegensatz zur

Neurographie des N. peroneus und des N. suralis keine schmerzbedingt abgebrochenen oder aus sonstigen Gründen nicht verwertbare Messungen. Die Durchführung von SEP-Messungen der NPM, NPL und NPP ist im Vergleich zur R-NG nicht erschwert. Sie setzt wie auch die R-NG eine gute Vorbereitung der Haut voraus. Sowohl die Positionierung der Skalp-Ableitelektroden bei Cz'-Fz also auch die der Reizelektroden ist leicht korrekt durchzuführen. Hilfreich sind für die Lokalisation der NPM und NPL die bekannten anatomischen Landmarken der Ossa metatarsalia bzw. für den NPP das Areal dorsal zwischen der 1. und 2. Zehe. Die Dauer der einzelnen Messung ist zwar im Vergleich zu einfachen Neurographie etwas länger, wird aber wie oben besprochen sehr gut toleriert.

4.6.4. Das Auftreten von pathologischen Ergebnissen unter Berücksichtigung von klinischen Parametern

Beim Vergleich von Häufigkeiten der als pathologisch detektierten Ergebnisse fallen große Unterschiede zwischen R-NG und erweitertem Messprogramm auf (siehe Kapitel 3.7 und 3.8 ab Seite 58). Bei einem Vibrationsempfinden (gemessen am rechten Großzehengrundgelenk) von 6-8/8 bietet die SEP-Diagnostik keinen Vorteil gegenüber der R-NG. Ähnliches gilt im Wesentlichen für ein stark eingeschränktes Vibrationsempfinden von 0-2/8: hier kann nur mithilfe des SEP des NPL ein signifikant höherer Anteil an pathologischen Ergebnissen ermittelt werden ($p < 0,05^*$). Ist das Vibrationsempfinden hingegen mittelgradig eingeschränkt (3-5/8), erhöht sich der Anteil an pathologischen Ergebnissen in der R-NG kaum, während bei den SEPs der NPM, NPL und NPP die Detektionsrate stark ansteigt. Somit bietet die SEP-Diagnostik bei mittelgradig eingeschränktem Vibrationsempfinden gegenüber der R-NG einen signifikanten Vorteil (für das SEP des NPM $p < 0,05^*$, für das SEP des NPL $p < 0,05^*$, für das SEP des NPP $p < 0,01^*$ im Vergleich zur R-NG). Siehe hierzu Abbildung 3.5 auf Seite 64.

Ist der Reflexstatus des Patienten pathologisch, gibt es keinen signifikanten Unter-

schied in der Detektionsrate von R-NG und der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP, wohingegen bei unauffälligem Reflexstatus, also in einem früheren Stadium der PNP, die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP signifikant mehr pathologische Ergebnisse liefert als die R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,01^*$, für das SEP NPP $p = 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). Siehe hierzu Abbildung 3.6 auf Seite 66.

Bei einem SDG, der Knöchelhöhe übersteigt, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen R-NG und der SEP-Diagnostik. Reicht der SDG dagegen bis maximal Knöchelhöhe ist die SEP-Diagnostik der NPM, NPP und NPP signifikant sensibler für Pathologika (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,001^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). Siehe hierzu Abbildung 3.7 auf Seite 68. Entgegen der Erwartung ist die Anzahl an pathologischen Ergebnissen für den SEP Tib bei ansteigender Klinik geringer als bei einer milden Symptomatik mit einem SDG bis maximal Knöchelhöhe. Dies lässt sich eventuell durch einen zufälligen Einschluss von Patienten in letztgenannte Gruppe erklären. Eine weitere Erklärung könnte die schon oben erwähnte Schwellenabhängigkeit der kortikalen Potentiale durch transsynaptische Verstärkereffekte darstellen, nach deren Überschreiten die kortikale Antwort fast schon maximal ausgeprägt ist ([19])

Bei normalem Ergebnis des Romberg-Stehversuchs liefert die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP einen signifikant höheren Anteil an Pathologika also die R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,01^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). Bei pathologischem Romberg-Stehversuch, also in einem weiter fortgeschrittenen Stadium der PNP, zeigt die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP keinen Vorteil gegenüber der R-NG. Siehe hierzu Abbildung 3.8 auf Seite 70.

Ähnlich ist das Ergebnis bei Betrachtung des Liniengangs. Bei einem pathologischen

Liniengang unterscheidet sich die Rate detektierter pathologischer Ergebnisse zwischen SEP- und R-NG nicht. Ist der Liniengang jedoch unauffällig, ist die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP der R-NG signifikant überlegen (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,001^*$, für das SEP des NPP $p < 0,001^*$ im Vergleich zur R-NG). Siehe hierzu Abbildung 3.9 auf Seite 72.

Wenn kein V.a. SFNP vorliegt, kann durch die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP ein signifikant höherer Anteil an Pathologika nachgewiesen werden als durch die R-NG (für das SEP des NPM $p < 0,05^*$, für das SEP des NPL $p < 0,01^*$, für das SEP des NPP $p < 0,01^*$). Aber auch bei V.a. SFNP, also in den Fällen, in denen die R-NG unauffällig ist und beim Patienten hierauf hinweisende Symptome vorliegen, weist die SEP-Diagnostik des NPM, NPL und NPP einen Vorteil gegenüber der R-NG auf und detektiert signifikant mehr Pathologika (für das SEP des NPM $p < 0,01^*$, für das SEP des NPL $p < 0,05^*$, für das SEP des NPP $p < 0,05^*$). Dieses Ergebnis entspricht der These, dass gerade bei den Patienten, bei denen die R-NG versagt, aber bei denen anamnestisch oder klinisch Zeichen einer SFNP vorliegen, die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP der R-NG klar überlegen ist. Siehe hierzu Abbildung 3.10 auf Seite 75.

Das SEP Tib ist im Vergleich zur R-NG seltener normwertig (53,8% vs. 66,0%). Bereits Nakamura et al. konnten zeigen, dass das SEP Tib gegenüber der motorischen Neurographie desselben Nervs bei insulinpflichtigen Diabetikern häufiger pathologisch war und daher sensibler für Veränderungen im Sinne einer peripheren Polyneuropathie ist. Zudem wiesen diese Autoren eine Korrelation zwischen der Dauer eines bestehenden Diabetes mellitus und der Schwere diesbezüglicher Komplikationen nach [53]. Allerdings wurde in der Studie keine Unterscheidung zwischen den klinischen und elektrophysiologischen Schweregraden einer bestehenden Polyneurographie getroffen. In einer Studie von Ziegler et al. wurden insulinpflichtige Diabetiker in Subgruppen bzgl. einer

klinisch vorliegenden PNP analysiert. Die Auswertung des kortikalen Latenz ergab hierbei, dass das SEP Tib mit zunehmenden klinischen Symptomen häufiger pathologisch war [84]. Unter Berücksichtigung der klinischen Kriterien stellt sich hingegen in der hier durchgeführten Arbeit dar, dass das SEP Tib in den frühen Stadien einer PNP mit nur geringen klinischen Zeichen im Vergleich zur R-NG keinen signifikant höheren Anteil an Pathologika detektiert. Einzig beim normalen Reflexstatus ist das SEP Tib von Vorteil gegenüber der R-NG. Das SEP Tib zeigt sich hier also weniger sensibel für geringe pathologische Veränderungen im Sinne einer PNP als die SEPs der NPM, NPL und NPP. Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass ähnlich wie bei der R-NG für das Erfassen des SEP Tib am Nervenstamm stimuliert wird und die stimulierten Leitungsbahnen im Gegensatz zu den rein sensiblen Fasern der NPM, NPL und des NPP auch dicker bemerkte motorische und sensible (auch Muskelspindelafferenzen) Fasern mitführen, und insbesondere bei V.a. eine SFNP mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit primär geschädigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dieser Arbeit bestätigt werden konnte, dass die weit peripher gelegenen NPM, NPL und NPP mit ihrer teils oder ausschließlichen sensiblen Faserpopulation im Krankheitsverlauf einer PNP früh und subklinisch beteiligt sind [31]. Im Vergleich zur R-NG sind mit Hilfe der SEPs der NPM, NPL und NPP bei Patienten, die leichte bis mittelgradige klinische Einschränkungen haben, signifikant mehr Pathologika nachweisbar. Im Verlaufe einer PNP mit fortschreitend pathologischen klinischen Befunden (z. B. pathologischer Reflexstatus, Liniengang oder Romberg-Stehversuch) verschwindet dieser Effekt. Dies weist darauf hin, dass erst ab einem bestimmtem Ausmaß der Affektion großkalibriger Fasern im fortgeschrittenen Stadium der PNP die R-NG pathologische Befunde liefert. Ein weiterer Grund dafür könnte auch einer Normwarterstellung geschuldet sein, die keine Altersabhängigkeit berücksichtigt. Dadurch könnten junge Probanden mit Nervenaffektion der R-NG entgehen, da die Normwertgrenzen für ihre Altersgruppe nicht streng genug gefasst wurden und sie

eigentlich aufgrund ihres jungen Alters viel höhere MSAP/SNAPs aufweisen müssten. Die SEPs der NPM, NPL und NPP zeigen bereits ab mittleren Ausprägungsstadien der PNP pathologische Ergebnisse. Dies bestätigt die These, dass die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP für Frühstadien einer PNP sensitiver ist als die R-NG. Aufgrund dieser signifikanten Ergebnisse lässt sich die unter 1.5 definierte Nullhypothese [2] verwerfen.

4.7. Schlussfolgerung

4.7.1. Grenzen der Routine-Neurographie

Mit den Neurographien der Nn. tibialis, peroneus und suralis, die in der R-NG durchgeführt werden, steht der Diagnostik einer PNP ein einfaches, gut toleriertes und validiertes Werkzeug zu Verfügung [33] [70]. Dieser Diagnostik entgehen dennoch vor allem Frühstadien einer PNP. In der Literatur wird beschrieben, dass bei vorliegender PNP diese in bis zu 25% der Fälle mithilfe der R-NG nicht nachgewiesen werden kann [80] [12]. So konnte in dieser Studie zum Beispiel nur bei 8,3% aller Patienten mit klinischen und anamnestischen Zeichen einer PNP aber unauffälligem Reflexstatus mit Hilfe der R-NG die Diagnose einer PNP bestätigt werden. Dies entspricht der Vermutung, dass im Frühstadium einer PNP die R-NG häufig keine pathologischen Ergebnisse liefert und somit nicht zur Diagnosestellung beitragen kann. Die Normwerterstellung der MSAP/SNAP-Amplituden rechnet durch die relativ große intraindividuelle Streuung immer einen Sicherheitsabstand (± 2.5 SD) ein, sodass möglicherweise pathologische Befunde übersehen werden.

4.7.2. Durchführbarkeit des erweiterten Messprogramms

Die Aussagekraft der distalen sensiblen Neurographie der NPM, NPL und NPP erscheint im Vergleich zur R-NG und der SEP-Diagnostik stark eingeschränkt. Neben den zahlreichen altersbedingt nicht verwertbaren Messungen waren sie häufig auch aus sonstigen Gründen nicht verwertbar (siehe Kapitel 4.6.2). Die SEP-Analyse der NPM, NPL und NPP ermöglicht im Vergleich dazu eine verwertbare Diagnostik auch in höherem Alter bei gleich guter Toleranz der Messungen und einfacher Durchführung. Vor allem das SEP des NPM liefert durch die einfache Durchführung nur wenige nicht verwertbare Messungen und daher stabile Ergebnisse.

4.7.3. Wer profitiert von der SEP-Diagnostik der Nn.

plantares medialis et lateralis und des N. peroneus profundus?

Von der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP profitieren Patienten durch höhere Erkennungsraten, wenn folgende klinische Befunde vorliegen:

- Das am Großzehengrundgelenk getestete Vibrationsempfinden liegt zwischen 3-5/8. Dies entspricht einem leicht bis mittelgradig eingeschränkten Vibrationsempfinden.
- Der Reflexstatus ist unauffällig: Es ist weder eine Abschwächung noch ein Ausfall von ASR oder PSR zu beobachten; es ist kein pathologischer Reflex auslösbar (Babinski-Zeichen negativ).
- Der SDG liegt auf Knöchelhöhe oder weiter distal: Sensible Störungen im Sinne von Hypästhesie, Pallhypästhesie oder Pallanästhesie, Einschränkungen des Lagesinns oder der Spitz-Stumpfdiskrimination überschreitet nicht Knöchelhöhe.

- Der Romberg-Stehversuch ist unauffällig: Es treten auch bei geschlossenen Augen keine Fallneigung, starke Schwankung oder ein Absinken der Arme auf.
- Der Liniengang ist unauffällig: Es tritt auch bei geschlossenen Augen kein Balanceverlust beim Balancieren auf einer Linie auf.

Beim Vorliegen dieser milden klinischen Symptome bietet die SEP-Analyse der NPM, NPL und NPP gegenüber der R-NG einen Vorteil in der Diagnostik und erlaubt in früheren Stadien einer PNP Pathologika sensitiver nachzuweisen.

5. Zusammenfassung

In der klinischen Routine werden zur elektrophysiologischen Diagnostik einer PNP bislang hauptsächlich die motorischen bzw. sensiblen Neurographien der Nn. tibialis, peroneus und suralis (als R-NG zusammengefasst) durchgeführt [33]. Die R-NG erfasst damit die entsprechenden Nerven in ihrem relativ rumpfnahen Verlauf. Häufig liefert die R-NG, diskrepant zum klinischen Eindruck, bei Patienten im Frühstadium der PNP mit einer Beteiligung vor allem distal gelegener Nervenabschnitte [68] einen unauffälligen elektrophysiologischen Untersuchungsbefund [80] [60] [12].

Die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP erscheint aufgrund der peripheren Lage dieser Nerven, deren sensorischen Funktion und frühen, auch subklinischen Beteiligung [31] geeignet, eine PNP im Frühstadium zu ermitteln. Für die distal sensible Neurographie der NPM, NPL und NPP liegen mit fortschreitendem Alter allerdings Einschränkungen der Verwertbarkeit vor, da Reizantworten häufig auch bei alten Gesunden nicht ableitbar sind [28].

Die Ableitung einer SSR bei Verdacht auf Affektion der dünnkalibrigen Fasern weist Einschränkungen auf (z.B. Habituation bei repetitiver Reizung [45]) und ist in der Literatur auch bezüglich ihrer Sensitivität und der Verwertbarkeit der erfassten Parameter (wie Latenzen und Amplituden) umstritten [75] [2] [49].

In dieser Arbeit sollte gezeigt werden, dass die SSR-Messung zur Diagnostik einer SFNP geeignet ist und dass die Erfassung der SEPs distaler sensibler Nerven (NPM,

NPL und NPP) eine geeignete Methode zur Diagnostik einer PNP ist und in der Früherkennung der PNP der R-NG und der distalen sensiblen Neurographie derselben Nerven überlegen.

Es wurden 53 freiwillige Probanden im Alter von 19 bis 83 Jahren mit klinischen Zeichen einer PNP mit Beteiligung großkalibriger Fasern und/oder Zeichen einer SFNP elektrophysiologisch untersucht. Es wurde eine SSR-Messung, eine R-NG (bestehend aus Neurographien und F-Wellen-Untersuchungen des N. tibialis und des N. peroneus und der sensiblen Neurographie des N. suralis), sowie die distale sensible Neurographie der NPM, NPL und NPP durchgeführt und die kortikalen SEPs des N. tibialis und der NPM, NPL und NPP erfasst.

Die SSR bot im Vergleich zur hier durchgeführten R-NG keinen Vorteil in der Diagnostik von Frühstadien einer PNP und wies insbesondere im Fall eines klinischen V.a. SFNP keine signifikant höhere Rate pathologischer Befunde auf.

Pathologische Befunde der distalen sensiblen Neurographie der NPM, NPL und NPP konnten aufgrund der altersbedingt hohen physiologischen Ausfallrate in bis zu 87,5% nicht verwertet werden und sind damit für das untersuchte Kollektiv (Altersdurchschnitt 64,8 Jahre) nicht anwendbar.

Die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP war einfach und zuverlässig durchzuführen und wurde von den Probanden sehr gut toleriert. Bei Patienten mit frühen klinischen Zeichen einer PNP (mittelgradig eingeschränktes Vibrationsempfinden von 3-5/8, unauffälliger Reflexstatus, SDG bis max. Knöchelhöhe, unauffälliger Romberg-Stehversuch und unauffälliger Liniengang) war die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und NPP sensitiver für Pathologika im Sinne einer PNP als die R-NG.

Es konnte gezeigt werden, dass die SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP der

R-NG in der Früherkennung von PNPs beim Vorliegen bestimmter klinischer Befunde (mittelgradig eingeschränktes Vibrationsempfinden von 3-5/8, unauffälliger Reflexstatus, SDG bis max. Knöchelhöhe, unauffälliger Romberg-Stehversuch und unauffälliger Liniengang) überlegen ist. Während der R-NG frühe Stadien einer PNP entgehen, können diese mittels der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP zuverlässig erfasst werden. Zur Detektion einer PNP im Frühstadium ist die Etablierung der SEP-Diagnostik der NPM, NPL und des NPP in der klinischen Routinediagnostik bei begrenztem Mehraufwand, aber eindeutigem zusätzlichem Informationsgewinn, problemlos möglich.

Anhang

A. Normwerttabellen

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 A.1.: Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des N. tibialis.

Normwerte für SEP-Latenzzeiten P40 des N. tibialis in ms, differenziert nach Körpergröße in cm, Obergrenzen (+2,5 SD), max. Seitendifferenz: 2,5 ms.

Quelle: Elektrophysiologie-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.

N. plantaris medialis

Körpergröße in cm	Alter					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
150	47,1	48,3	49,5	50,7	51,9	53,1
151	47,4	48,6	49,8	51,0	52,2	53,4
152	47,7	48,9	50,1	51,3	52,5	53,7
153	48,0	49,2	50,4	51,6	52,8	54,0
154	48,3	49,5	50,7	51,9	53,1	54,3
155	48,6	49,8	51,0	52,2	53,4	54,6
156	48,9	50,1	51,3	52,5	53,7	54,9
157	49,2	50,4	51,6	52,8	54,0	55,2
158	49,5	50,7	51,9	53,1	54,3	55,5
159	49,8	51,0	52,2	53,4	54,6	55,8
160	50,1	51,3	52,5	53,7	54,9	56,1
161	50,4	51,6	52,8	54,0	55,2	56,4
162	50,7	51,9	53,1	54,3	55,5	56,7
163	51,0	52,2	53,4	54,6	55,8	57,0
164	51,3	52,5	53,7	54,9	56,1	57,3
165	51,6	52,8	54,0	55,2	56,4	57,6
166	51,9	53,1	54,3	55,5	56,7	57,9
167	52,2	53,4	54,6	55,8	57,0	58,2
168	52,5	53,7	54,9	56,1	57,3	58,5
169	52,8	54,0	55,2	56,4	57,6	58,8
170	53,1	54,3	55,5	56,7	57,9	59,1
171	53,4	54,6	55,8	57,0	58,2	59,4
172	53,7	54,9	56,1	57,3	58,5	59,7
173	54,0	55,2	56,4	57,6	58,8	60,0
174	54,3	55,5	56,7	57,9	59,1	60,3
175	54,6	55,8	57,0	58,2	59,4	60,6
176	54,9	56,1	57,3	58,5	59,7	60,9
177	55,2	56,4	57,6	58,8	60,0	61,2
178	55,5	56,7	57,9	59,1	60,3	61,5
179	55,8	57,0	58,2	59,4	60,6	61,8
180	56,1	57,3	58,5	59,7	60,9	62,1
181	56,4	57,6	58,8	60,0	61,2	62,4
182	56,7	57,9	59,1	60,3	61,5	62,7
183	57,0	58,2	59,4	60,6	61,8	63,0
184	57,3	58,5	59,7	60,9	62,1	63,3
185	57,6	58,8	60,0	61,2	62,4	63,6
186	57,9	59,1	60,3	61,5	62,7	63,9
187	58,2	59,4	60,6	61,8	63,0	64,2
188	58,5	59,7	60,9	62,1	63,3	64,5
189	58,8	60,0	61,2	62,4	63,6	64,8
190	59,1	60,3	61,5	62,7	63,9	65,1
191	59,4	60,6	61,8	63,0	64,2	65,4
192	59,7	60,9	62,1	63,3	64,5	65,7
193	60,0	61,2	62,4	63,6	64,8	66,0
194	60,3	61,5	62,7	63,9	65,1	66,3
195	60,6	61,8	63,0	64,2	65,4	66,6
196	60,9	62,1	63,3	64,5	65,7	66,9
197	61,2	62,4	63,6	64,8	66,0	67,2
198	61,5	62,7	63,9	65,1	66,3	67,5
199	61,8	63,0	64,2	65,4	66,6	67,8
200	62,1	63,3	64,5	65,7	66,9	68,1

Norm-Obergrenze der Seitendifferenz (2SD): +/- 5,3 ms

Tabelle A.2.: Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des NPM

Normwerte für SEP-Latenzzeiten P40 des NPM in ms, differenziert nach Körpergröße in cm, Obergrenzen (+2 SD), max. Seitendifferenz: 5,3 ms.

Quelle: Elektrophysiologie-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen).

Normwerttabellen (Obergrenzen) der distalen SEP: Mittelwerte + 2 SD

N. plantaris lateralis

Körpergröße in cm	Alter					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
150	48,2	49,1	50,1	51,1	52,0	53,0
151	48,4	49,4	50,4	51,3	52,3	53,3
152	48,7	49,7	50,6	51,6	52,6	53,5
153	49,0	49,9	50,9	51,9	52,8	53,8
154	49,2	50,2	51,2	52,1	53,1	54,1
155	49,5	50,5	51,4	52,4	53,4	54,3
156	49,8	50,8	51,7	52,7	53,7	54,6
157	50,1	51,0	52,0	53,0	53,9	54,9
158	50,3	51,3	52,3	53,2	54,2	55,2
159	50,6	51,6	52,5	53,5	54,5	55,4
160	50,9	51,8	52,8	53,8	54,7	55,7
161	51,1	52,1	53,1	54,0	55,0	56,0
162	51,4	52,4	53,3	54,3	55,3	56,2
163	51,7	52,7	53,6	54,6	55,6	56,5
164	52,0	52,9	53,9	54,9	55,8	56,8
165	52,2	53,2	54,2	55,1	56,1	57,1
166	52,5	53,5	54,4	55,4	56,4	57,3
167	52,8	53,7	54,7	55,7	56,6	57,6
168	53,0	54,0	55,0	55,9	56,9	57,9
169	53,3	54,3	55,3	56,2	57,2	58,2
170	53,6	54,6	55,5	56,5	57,5	58,4
171	53,9	54,8	55,8	56,8	57,7	58,7
172	54,1	55,1	56,1	57,0	58,0	59,0
173	54,4	55,4	56,3	57,3	58,3	59,2
174	54,7	55,6	56,6	57,6	58,5	59,5
175	54,9	55,9	56,9	57,8	58,8	59,8
176	55,2	56,2	57,2	58,1	59,1	60,1
177	55,5	56,5	57,4	58,4	59,4	60,3
178	55,8	56,7	57,7	58,7	59,6	60,6
179	56,0	57,0	58,0	58,9	59,9	60,9
180	56,3	57,3	58,2	59,2	60,2	61,1
181	56,6	57,5	58,5	59,5	60,4	61,4
182	56,9	57,8	58,8	59,8	60,7	61,7
183	57,1	58,1	59,1	60,0	61,0	62,0
184	57,4	58,4	59,3	60,3	61,3	62,2
185	57,7	58,6	59,6	60,6	61,5	62,5
186	57,9	58,9	59,9	60,8	61,8	62,8
187	58,2	59,2	60,1	61,1	62,1	63,0
188	58,5	59,4	60,4	61,4	62,3	63,3
189	58,8	59,7	60,7	61,7	62,6	63,6
190	59,0	60,0	61,0	61,9	62,9	63,9
191	59,3	60,3	61,2	62,2	63,2	64,1
192	59,6	60,5	61,5	62,5	63,4	64,4
193	59,8	60,8	61,8	62,7	63,7	64,7
194	60,1	61,1	62,0	63,0	64,0	64,9
195	60,4	61,4	62,3	63,3	64,3	65,2
196	60,7	61,6	62,6	63,6	64,5	65,5
197	60,9	61,9	62,9	63,8	64,8	65,8
198	61,2	62,2	63,1	64,1	65,1	66,0
199	61,5	62,4	63,4	64,4	65,3	66,3
200	61,7	62,7	63,7	64,6	65,6	66,6

Norm-Obergrenze der Seitendifferenz (2SD): +/-4,8 ms

Tabelle A.3.: Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des NPL

Normwerte für SEP-Latenzzeiten P40 des NPL in ms, differenziert nach Körpergröße in cm, Obergrenzen (+2 SD), max. Seitendifferenz: 4,8 ms. Quelle: Elektrophysiologie-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen).

N. peroneus profundus

Körpergröße in cm	Alter					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
150	49,9	50,8	51,8	52,7	53,6	54,6
151	50,1	51,1	52,0	52,9	53,9	54,8
152	50,4	51,3	52,2	53,2	54,1	55,0
153	50,6	51,5	52,5	53,4	54,3	55,3
154	50,8	51,8	52,7	53,6	54,6	55,5
155	51,1	52,0	52,9	53,9	54,8	55,7
156	51,3	52,2	53,2	54,1	55,0	56,0
157	51,6	52,5	53,4	54,4	55,3	56,2
158	51,8	52,7	53,7	54,6	55,5	56,5
159	52,0	53,0	53,9	54,8	55,8	56,7
160	52,3	53,2	54,1	55,1	56,0	56,9
161	52,5	53,4	54,4	55,3	56,2	57,2
162	52,7	53,7	54,6	55,5	56,5	57,4
163	53,0	53,9	54,8	55,8	56,7	57,6
164	53,2	54,1	55,1	56,0	56,9	57,9
165	53,4	54,4	55,3	56,2	57,2	58,1
166	53,7	54,6	55,5	56,5	57,4	58,3
167	53,9	54,8	55,8	56,7	57,6	58,6
168	54,1	55,1	56,0	56,9	57,9	58,8
169	54,4	55,3	56,2	57,2	58,1	59,0
170	54,6	55,5	56,5	57,4	58,3	59,3
171	54,8	55,8	56,7	57,6	58,6	59,5
172	55,1	56,0	56,9	57,9	58,8	59,7
173	55,3	56,2	57,2	58,1	59,0	60,0
174	55,5	56,5	57,4	58,3	59,3	60,2
175	55,8	56,7	57,6	58,6	59,5	60,4
176	56,0	56,9	57,9	58,8	59,7	60,7
177	56,2	57,2	58,1	59,0	60,0	60,9
178	56,5	57,4	58,3	59,3	60,2	61,1
179	56,7	57,6	58,6	59,5	60,4	61,4
180	56,9	57,9	58,8	59,7	60,7	61,6
181	57,2	58,1	59,0	60,0	60,9	61,8
182	57,4	58,3	59,3	60,2	61,1	62,1
183	57,6	58,6	59,5	60,4	61,4	62,3
184	57,9	58,8	59,7	60,7	61,6	62,5
185	58,1	59,0	60,0	60,9	61,8	62,8
186	58,3	59,3	60,2	61,1	62,1	63,0
187	58,6	59,5	60,4	61,4	62,3	63,2
188	58,8	59,7	60,7	61,6	62,5	63,5
189	59,0	60,0	60,9	61,8	62,8	63,7
190	59,3	60,2	61,1	62,1	63,0	63,9
191	59,5	60,4	61,4	62,3	63,2	64,2
192	59,7	60,7	61,6	62,5	63,5	64,4
193	60,0	60,9	61,8	62,8	63,7	64,6
194	60,2	61,1	62,1	63,0	63,9	64,9
195	60,5	61,4	62,3	63,3	64,2	65,1
196	60,7	61,6	62,6	63,5	64,4	65,4
197	60,9	61,9	62,8	63,7	64,7	65,6
198	61,2	62,1	63,0	64,0	64,9	65,8
199	61,4	62,3	63,3	64,2	65,1	66,1
200	61,6	62,6	63,5	64,4	65,4	66,3

Norm-Obergrenze der Seitendifferenz (2SD): +/- 5,5 ms

Tabelle A.4.: Normwerttabelle SEP-Latenzzeiten des NPP

Normwerte für SEP-Latenzzeiten P40 des NPP in ms, differenziert nach Körpergröße in cm, Obergrenzen (+2 SD), max. Seitendifferenz: 5,5 ms. Quelle: Elektrophysiologie-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen).

B. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. U. Ziemann durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Christian Frischholz und Dr. med. Benjamin Liske, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, ehemalg Neurologische Klinik, Abteilung Allgemeine Neurologie, EMG-Labor, Universitätsklinikum Tübingen. Die Rekrutierung und Anamnese der Probanden erfolgte in Zusammenarbeit mit Björn Harder, Doktorand, aus dem Patientenpool der Neurologischen Universitätsklinik. In einigen Fällen lagen die Ergebnisse der „Routine-Neurographie“ bereits in der Patientenakte vor und wurden von mir übernommen. Die klinische Untersuchung der Probanden sowie sämtliche weitere elektrophysiologischen Untersuchungen (insbesondere das komplette erweiterte Messprogramm) wurden nach Einarbeitung durch Dr. med. C. Frischholz und Dr. med. B. Liske von mir selbstständig durchgeführt.

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

Brackenheim, den 22.09.2022

Literaturverzeichnis

- [1] Aminoff M, Eisen A. AAEM Minimograph 19: Somatosensory evoked Potentials. *Muscle Nerve*. 1998;21:277–290. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199803)21:3<277::aid-mus1>3.0.co;2-7.
- [2] Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J. Neurol. Sci.* 1995;129:81–89. doi:10.1016/0022-510X(94)00265-P.
- [3] Bischoff C, Dengler R, Hopf HC. *EMG, NLG, Elektromyographie, Nervenleitungsuntersuchungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- [4] Bischoff C, Schulte-Mattler WJ. Neues aus der Elektroneurographie. *Klin Neurophys.* 2007;38(2):117–121.
- [5] Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *Clinical Neuromuscular Disease*. 2017;18(3):125-131. doi:10.1097/CND.000000000000154.
- [6] Brodmann K. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Mitteilung: Die Cortexgliederung des Menschen.. *J Psych Neuro.* 1908;10:231–246.
- [7] Brown HR, Cannon SC, Rowland LP. Diseases of the Nerve and Motor Unit. in Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, ed. *Principles of neural science*. New York, NY: McGraw-Hill; 2013:310–314.
- [8] Brown MJ, Martin JR, Asbury AK. Painful diabetic neuropathy. A morphometric study. *Arch. Neurol.* 1976;33:164–171. doi:10.1001/archneur.1976.00500030020004.
- [9] Buchner H. Fehlerquellen in der Neurografie. *Klin Neurophysiol.* 2010;41:183–185. doi:10.1055/s-0030-1261958.
- [10] Deutsche Gesellschaft für Neurologie . S1-Leitlinie: Diagnostik bei Neuropathien. 2012, gültig bis 29.09.2017. https://web.archive.org/web/20160222040630/http://www.awmf.org:80/uploads/tx_szleitlinien/030-0671_S1_Polyneuropathien_Diagnostik_2012_verlaengert.pdf, abgerufen am 6. Januar 2016.

- [11] Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung . Elektromyografie (EMG) und Elektroneurografie (ENG). <https://dgkn.de/neurophysiologie/der-ueberblick/elektromyografie-emg>. abgerufen am 30.Juni 2022.
- [12] Devic P, Petiot P, Mauguiere F. Diagnostic utility of somatosensory evoked potentials in chronic polyradiculopathy without electrodiagnostic signs of peripheral demyelination. *Muscle & Nerve*. 2016;53:78-83. doi:10.1002/mus.24693.
- [13] Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain*. 2019;142(12):3728-3736. doi:10.1093/brain/awz333.
- [14] Diener HC, Putzki N, Berlit P. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. S.578–591.
- [15] Dorfman LJ. Indirect estimation of spinal cord conduction velocity in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;42:26–34. doi:10.1016/0013-4694(77)90148-1.
- [16] Dumitru D, Kalantri A, Dierschke B. Somatosensory evoked potentials of the medial and lateral plantar and calcaneal nerves. *Muscle Nerve*. 1991;14:665–671. doi:10.1002/mus.880140710.
- [17] Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2011;44:340-345. doi:10.1002/mus.22074.
- [18] Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817–824. doi:10.1212/WNL.43.4.817.
- [19] Eisen A, Purves S, Hoirch M. Central nervous system amplification: Its potential in the diagnosis of early multiple sclerosis. *Neurology*. 1982;32:364. doi:10.1212/WNL.32.4.359.
- [20] Falck B, Stålberg E. Motor nerve conduction studies: measurement principles and interpretation of findings. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12:254–279.
- [21] Frischholz C, Liske B, Melms A, Süße M. Stimulation von Mechanorezeptoren (Vibration und Impuls) und Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale: Methodologie und Normwerte. *Klin Neurophysiol*. 2012;43:P027. doi:10.1055/s-0032-1301577.

- [22] Frischholz, C and Liske, B and Harder, B and Melms, A . Elektrophysiologische Diagnostik distaler Neuropathien mittels somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) der Nn. plantaris medialis et lateralis und peroneus profundus: Methodologie und Normwerterstellung. Poster veröffentlicht auf der 55. Jahrestagung der DGKN (Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Bildgebung); 2011; Münster.
- [23] Gardner EP, Johnson KO. The Somatosensory System: Receptors and Central Pathways. in Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, ed. *Principles of neural science*. New York, NY: McGraw-Hill; 2013:492.
- [24] Gleixner C, Müller M, Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen; 2013/14*. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2013/14.
- [25] Guiloff RJ, Sherratt RM. Sensory conduction in medial plantar nerve: normal values, clinical applications, and a comparison with the sural and upper limb sensory nerve action potentials in peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1977;40:1168–1181. doi:10.1136/jnnp.40.12.1168.
- [26] Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle & Nerve*. 2020;62:13-29. doi:10.1002/mus.26783.
- [27] Hacke Werner. *Neurologie*. 13. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
- [28] Harder, B . Elektrophysiologische Diagnostik distaler Neuropathien mittels somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP). Etablierung der Methodik und Erstellung von Normwerten. [Dissertation zur Erlangung des Doktorgrads der Medizin, in Vorbereitung]; Stand 09/2022.
- [29] Hecht M. Evozierte Potentiale in der Diagnostik von Polyneuropathien. *Das Neurophysiologie-Labor*. 2012;34:119-131. doi:10.1016/j.neulab.2012.04.001.
- [30] Hennessey WJ, Falco FJ, Goldberg G, Braddom RL. Influence of age on nerve conduction. *Muscle & Nerve*. 2002;26:428-428. doi:10.1002/mus.10210.
- [31] Herrmann DN, Ferguson ML, Pannoni V, Barbano RL, Stanton M, Logigian EL. Plantar nerve AP and skin biopsy in sensory neuropathies with normal routine conduction studies. *Neurology*. 2004;63:879–885. doi:10.1212/01.wnl.0000137036.26601.84.

- [32] Heuss D, Hecht M. Ätiologische Abklärung einer Polyneuropathie. *Klin Neurophysiol.* 2001;32(1):1–9. doi:10.1055/s-2001-15408.
- [33] Heuß, D et al . S1-Leitlinie: Diagnostik bei Polyneuropathien. 2019, gültig bis 01.02.2024. <https://dgn.org/leitlinien/11-030-067-diagnostik-bei-polyneuropathien-2019/>, abgerufen am 25. Mai 2022.
- [34] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)*. 1952;117:500–544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
- [35] Hoeldtke RD, Davis KM, Hshieh PB, Gaspar SR, Dworkin GE. Autonomic surface potential analysis: assessment of reproducibility and sensitivity. *Muscle Nerve.* 1992;15:926–931. doi:10.1002/mus.880150810.
- [36] Huxley AF, Stämpfli R. Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. *J. Physiol. (Lond.)*. 1949;108:315–339.
- [37] Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin. Auton. Res.*. 2009;19:79–87. doi:10.1007/s10286-008-0506-8.
- [38] Jamal GA, Hansen S, Weir AI, Ballantyne JP. The neurophysiologic investigation of small fiber neuropathies. *Muscle Nerve.* 1987;10:537–545. doi:10.1002/mus.880100608.
- [39] Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, et al. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J. Med. Res.*. 2011;133:645–649.
- [40] Jones SJ, Small DG. Spinal and sub-cortical evoked potentials following stimulation of the posterior tibial nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978;44:299–306. doi:10.1016/0013-4694(78)90305-x.
- [41] Jörg J. Sympathische Hautreaktion (SSR). in Lowitzsch K, Hopf HC, Buchner H, Claus D, Jörg J, Rappelsberger P, Tackmann W, ed. *Das EP-Buch*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000:233–245.
- [42] Kakigi R, Shibasaki H, Hashizume A, Kuroiwa Y. Short latency somatosensory evoked spinal and scalp-recorded potentials following posterior tibial nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53:602–611. doi:10.1016/0013-4694(82)90136-5.

- [43] Koester J, Siegelbaum SA. Membrane Potential and the Passive Electrical Properties of the Neuron. in Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, ed. *Principles of neural science*. New York, NY: McGraw-Hill; 2013:126–147.
- [44] Krzovska Marija. *Basics Neurologie*. 2. Auflage. München: Urban und Fischer Verlag; 2009.
- [45] Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*. 2004;105:108–116.
- [46] Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002;26:173–188. doi:10.1002/mus.10181.
- [47] Lamontagne A, Buchthal F. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*. 1970;33:442–452. doi:10.1136/jnnp.33.4.442.
- [48] Miura T, Sonoo M, Shimizu T. Establishment of standard values for the latency, interval and amplitude parameters of tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs). *Clin Neurophysiol*. 2003;114:1367–1378. doi:10.1016/s1388-2457(03)00094-4.
- [49] Morkavuk G, Leventoglu A. Small fiber neuropathy associated with hyperlipidemia: utility of cutaneous silent periods and autonomic tests. *ISRN Neurol*. 2014;2014:579–242. doi:10.1155/2014/579242.
- [50] Müller D, Obermann M, Koeppen S, et al. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur. J. Neurol.*. 2010;17:834–841. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02938.x.
- [51] Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*. 13. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
- [52] Muzyka I, Estephan B. Somatosensory evoked potentials. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:523-540. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00035-7.
- [53] Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, et al. Clinical utility of somatosensory evoked potentials in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1989;7:17-23. doi:10.1016/0168-8227(89)90039-9.
- [54] Nodera H, Logigian EL, Herrmann DN. Class of nerve fiber involvement in sensory neuropathies: clinical characterization and utility of the plantar nerve action potential. *Muscle Nerve*. 2002;26:212–217. doi:10.1002/mus.10196.

- [55] Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology*. 2001;56:861–868. doi:10.1212/wnl.56.7.861.
- [56] Noël P, Desmedt JE. Somatosensory cerebral evoked potentials after vascular lesions of the brain-stem and diencephalon. *Brain*. 1975;98:113–128. doi:10.1093/brain/98.1.113.
- [57] Nuwer MR. Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;106:142–148. doi:10.1016/S0013-4694(97)00117-X.
- [58] Ochoa J. Recognition of unmyelinated fiber disease: morphologic criteria. *Muscle Nerve*. 1978;1:375–387. doi:10.1002/mus.880010506.
- [59] Ochoa J, Mair WG. The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol.*. 1969;13:197–216. doi:10.1007/BF00690642.
- [60] Oh SJ, Melo AC, Lee DK, et al. Large-fiber neuropathy in distal sensory neuropathy with normal routine nerve conduction. *Neurology*. 2001;56:1570–1572. doi:10.1212/wnl.56.11.1570.
- [61] Pan H, Jian F, Lin J, et al. F-wave latencies in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve*. 2014;49:804–808. doi:10.1002/mus.24127.
- [62] Paterson AM. Morphology of the Sacral Plexus in Man. *J Anat Physiol*. 1887;21:407–412.
- [63] Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*. 1997;20:919–937. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199708)20:8<919::aid-mus1>3.0.co;2-9.
- [64] Riffel B, Stöhr M. Spinale und subkortical somatosensorisch evozierte potentiale nach Stimulation des N. tibialis. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1982;232:251–263. doi:10.1007/BF02141785.
- [65] Rivner M, Swift T, Malik K. Influence of age and height on nerve conduction. *Muscle & Nerve*. 2001;24:1134-1141. doi:10.1002/mus.1124.
- [66] Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123:231–243. doi:10.1016/j.pain.2006.01.041.
- [67] Said G. [Progressive centripetal degeneration in polyneuropathies (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1981;137:573–588.

- [68] Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:331–340. doi:10.1038/ncpneuro0504.
- [69] Schiebler TH. *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, Makroskopische Und Mikroskopische Anatomie, Topographie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005.
- [70] Schramm A, Reiners K. Neurophysiologische Untersuchungen in der Diagnostik von Polyneuropathien. *Klinische Neurophysiologie - KLIN NEUROPHYSIOL.* 2007;38:1-11. doi:10.1055/s-2007-968162.
- [71] Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- [72] Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Kopf- und Neuroanatomie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
- [73] Seyal M, Emerson RG, Pedley TA. Spinal and early scalp-recorded components of the somatosensory evoked potential following stimulation of the posterior tibial nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983;55:320–330. doi:10.1016/0013-4694(83)90210-9.
- [74] Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response—a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1984;47:536–542. doi:10.1136/jnnp.47.5.536.
- [75] Soliven B, Maselli R, Jaspan J, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 1987;10:711–716. doi:10.1002/mus.880100806.
- [76] Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve.* 1992;15:661–665. doi:10.1002/mus.880150605.
- [77] Stöhr M, Pfister R. *Klinische Elektromyographie und Neurographie - Lehrbuch und Atlas; Kapitel 1: Untersuchungstechnik.* 6. Auflage. Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2014.
- [78] Stöhr M. Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP). in Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW, ed. *Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:23–104.
- [79] Tackmann W. Somatosensorisch evozierte Potentiale. in Lowitzsch K, Hopf HC, Buchner H, Claus D, Jörg J, Rappelsberger P, Tackmann W, ed. *Das EP-Buch.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000:127–138.

- [80] Vogel P. Zur Bedeutung sensibel evozierter Potentiale (SEP) in der Polyneuropathie Diagnostik. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie - FORTSCHR NEUROL PSYCHIAT*. 1986;54:305-317. doi:10.1055/s-2007-1001936.
- [81] Waxman SG. Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers. *Muscle Nerve*. 1980;3:141–150. doi:10.1002/mus.880030207.
- [82] Weisman A, Brill V, Ngo M, et al. Identification and Prediction of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy Using Individual and Simple Combinations of Nerve Conduction Study Parameters. *PLOS ONE*. 2013;8:1-9. doi:10.1371/journal.pone.0058783.
- [83] Yiannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;38:1447–1454. doi:10.1002/mus.21078.
- [84] Ziegler D, Mühlen H, Dannehl K, Gries FA. Tibial nerve somatosensory evoked potentials at various stages of peripheral neuropathy in insulin dependent diabetic patients.. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993;56:58–64. doi:10.1136/jnnp.56.1.58.