

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der
Klinik für Neurologie

Beteiligung des peripheren Nervensystems bei Multipler Sklerose

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Kristina Gartzén
aus Oberhausen

2010

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Michael Forsting
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Zaza Katsarava
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Peter Berlit

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Februar 2011

Unter dem Titel

„Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis“

wurde die vorliegende Arbeit zur Veröffentlichung beim European Journal of Neurology angenommen.

Autoren: Kristina Gartzén, Zaza Katzarava, Hans-Christoph Diener, Norman Putzki

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	8
1.1. Klinik und Verlauf der Multiplen Sklerose	8
1.1.1. Klinik	8
1.1.2. Verlaufsformen	9
1.2. Pathologie der Multiplen Sklerose	10
1.2.1. Demyelinisierung und Entzündung	11
1.2.2. Antikörper-medierte Entmarkung	11
1.2.3. Oligodendrozytenschädigung	11
1.2.4. Axonale Schädigung	12
1.3. Schädigungsmuster des peripheren Nervensystems	12
1.3.1. Primär axonale Degeneration	13
1.3.2. Primäre Demyelinisierung	13
1.3.3. Primär vaskuläre Schädigung	14
1.4. Vergleich zwischen zentralem und peripheren Nervensystem	15
1.4.1. Ähnlichkeiten und Unterschiede von zentralem und peripherem Myelin	15
1.4.2. Ähnlichkeiten und Unterschiede der Blut-Hirn- und Blut-Nerv-Schranke	15
1.4.3. Demyelinisierende Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems	16

1.5.	Untersuchungsmethoden des peripheren Nervensystems und ihre Ergebnisse bei MS	18
1.5.1.	Standardneurographie	18
1.5.1.1.	Standardneurographie – Grundlagen	18
1.5.1.2.	Standardneurographie bei MS	20
1.5.2.	Repolarisationsstudien	21
1.5.2.1.	Repolarisationsstudien – Grundlagen	21
1.5.2.2.	Repolarisationsstudien bei MS	22
1.5.3.	Histopathologische Studien bei MS	23
1.6.	Periphere Neuropathien unter der Behandlung mit Interferon- β	24
1.7.	Small Fiber Polyneuropathie	25
1.7.1	Aufbau und Funktion von Small Fibern	25
1.7.2.	Definition und Diagnosestellung der Small Fiber Polyneuropathie	25
1.7.3.	Ursachen der Small Fiber Polyneuropathie	26
1.7.4.	Small Fiber Polyneuropathie und MS	27
1.7.5.	Schmerzevozierte Potentiale	27
1.8.	Fragestellung	28
2.	Patienten und Kontrollprobanden	29
2.1.	Ethische und rechtliche Aspekte	29
2.2.	Studienpopulation	29
2.3.	Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.3.1.	Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe	30
2.3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe	31

3.	Methoden	32
3.1.	Anamnese	33
3.1.1	Multiple Sklerose	33
3.1.2	Polyneuropathie	34
3.2.	Körperliche Untersuchung	34
3.3.	Elektroneurographie	34
3.3.1.	Motorisches Summenaktionspotential	36
3.3.2.	Sensibles Nervenaktionspotential	36
3.3.3	Normwerte	36
3.4.	Somatosensibel Evozierte Potentiale	37
3.4.1.	Stimulation und Ableitung	37
3.4.2.	Normwerte	38
3.5.	Nozizeptive Potentiale	39
3.5.1.	Stimulationselektrode	40
3.5.2.	Stimulationsparadigma	40
3.5.3.	Ableitung	41
3.5.4.	Auswertung	41
3.6.	Statistik	42
4.	Ergebnisse	43
4.1.	Charakteristika der Patienten- und Kontrollgruppe	43
4.2.	Anamnese und Untersuchungsbefund	45

4.3.	Elektrophysiologische Messwerte	45
4.3.1.	Neurographie	45
4.3.2.	Patienten mit β -Interferontherapie	50
4.3.3.	Schmerzevozierte Potentiale	51
5.	Diskussion	52
5.1.	Standardelektrophysiologie	52
5.1.1.	Vergleich der Messergebnisse mit Vorstudien	
5.1.2.	Beurteilung der Messergebnisse vor dem Hintergrund theoretischer Überlegungen zum zentralen und peripheren Nervensystem	54
5.1.3.	Beurteilung der Messergebnisse vor dem Hintergrund histopathologischer Studien und Repolarisationsstudien	55
5.1.4.	Limitationen der Studie	57
5.2.	Polyneuropathien unter der Therapie mit Interferon- β	57
5.3.	Small Fiber	58
5.3.1.	Diskussion der Messergebnisse	58
5.3.2.	Limitationen der Studie	59
6.	Zusammenfassung	61
7.	Literaturverzeichnis	62
8.	Lebenslauf	71

1. Einleitung

Seit ihrer Erstbeschreibung durch Jean Cruveilhier in seinem Werk "Anatomie pathologique du corps humain" (1829-1842) ist die Multiple Sklerose (MS) als demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems bekannt (Murray 2009). Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden jedoch Autopsiebefunde von Patienten mit MS veröffentlicht, in denen zusätzlich zu den typischen MS-Plaques im zentralen Nervensystem Veränderungen im peripheren Nervensystem auffielen (Denkler 1904, Schob 1923). Auch wenn in der Folge immer wieder die These einer Mitbeteiligung des peripheren Nervensystems bei MS gestellt wurde (Poser 1987), sind Angaben über Häufigkeit und Erscheinungsbild sehr heterogen.

1.1. Klinik und Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

1.1.1. Klinik

Da entzündliche Läsionen bei MS in allen Bereichen des zentralen Nervensystems auftreten können, ist die klinische Präsentation der Erkrankung vielgestaltig. Charcot beschrieb als klassische Symptome die Trias aus skandierender Sprache, Intentionstremor und Nystagmus (Charcot 1868). Weitere charakteristische Symptome sind die Abblassung der Sehnervpapille (Marburg 1906), die spastische Muskeltonuserhöhung (Poser und Ritter 1980) und das Lhermitte-Zeichen (elektrisierende Missempfindung entlang der Wirbelsäule bei Kopfbeugung, Lhermitte et al. 1924).

Um im inter- und intraindividuellen Vergleich eine einheitliche Beurteilung des Krankheitsverlaufs zu gewährleisten, wird der Schweregrad der Erkrankung mit der extended disability status scale (EDSS) nach Kurtzke beurteilt (Kurtzke 1983).

1.1.2. Verlaufsformen

Der Krankheitsverlauf der MS ist sehr variabel und im Einzelfall schwer vorhersagbar. Nach Lublin sind vier verschiedene Verlaufsformen definiert: schubförmig (RR), primär chronisch progredient (PP), sekundär chronisch progredient (SP) und chronisch progredient mit Schüben (PR) (Lublin und Reingold 1996).

Der schubförmige Verlauf (RR) ist definiert durch klar abgrenzbare Schübe mit vollständiger Restitutio oder teilweiser Besserung der Symptomatik ohne Krankheitsprogression außerhalb der Schübe. Bei Krankheitsbeginn zeigen laut einer großen populationsbasierten Studie 65,8% der Patienten diese Verlaufsform (Weinshenker et al. 1989).

Innerhalb von 25 Jahren konvertierten 65,6% dieser Patienten zu einem sekundär chronischen Verlauf (SC). Dieser ist gekennzeichnet durch eine langsam progrediente klinische Verschlechterung. Teilweise treten zusätzlich Schübe auf.

Eine bereits zu Krankheitsbeginn bestehende langsame Progredienz mit zusätzlichen Schüben mit vollständiger oder unvollständiger Remission wird nach Lublin als chronisch progredienter Verlauf mit Schüben (PR) bezeichnet. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag dieser Verlauf in der oben zitierten Studie bei 14,8% der Patienten vor.

Die übrigen 18,7% der Patienten zeigten vom Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns an eine progrediente Verschlechterung ohne schubförmige Krankheitsaktivität, den primär chronischen Verlauf (PC).

1.2. Pathologie der Multiplen Sklerose

Die wesentlichen histopathologischen Strukturmerkmale der scharf begrenzten Entmarkungsherde der MS mit astrozytärer Gliose, Axondestruktion und Entzündung waren bereits Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt (Charcot 1868).

Bis heute sind jedoch die genauen pathophysiologischen Veränderungen nur

unvollständig verstanden. Traditionell wird MS als eine Autoimmunerkrankung angesehen, bei der autoreaktive, gegen Myelinbestandteile des zentralen Nervensystems gerichtete T-Zellen einen Entzündungsprozess initiieren, der zu einer Demyelinisierung des Nervs führt. Zusätzlich kommt es zu einer axonalen Schädigung, der insbesondere in Bezug auf die Behinderungsprogression eine große Rolle zugeschrieben wird (Ferguson et al. 1997).

Derzeit mehren sich die Hinweise darauf, dass die Immunpathogenese der MS wesentlich heterogener ist und es sich beim klinischen Bild der MS lediglich um die gemeinsame Endstrecke pathogenetisch unterschiedlicher Vorgänge handelt. Während verschiedene MS Plaques eines Patienten sich histopathologisch ähneln, lassen sich interindividuell vier histopathologisch voneinander zu unterscheidene Grundmuster definieren (Lucchinetti et al. 1996):

Muster I: Makrophagen assoziierte Entmarkung

Muster II: Makrophagen assoziierte Entmarkung mit Nachweis von Immunglobulinen und aktivierten Komplementkomponenten

Muster III: Entmarkung mit distaler Oligodendrogliepathie und Oligodendrozytenapoptose

Muster IV: Primäre Oligodendrozytendegeneration in der periplaque-weißen Substanz

Die nachfolgend im Einzelnen beschriebenen pathophysiologischen Vorgänge sind mit unterschiedlicher Gewichtung bei allen 4 Mustern aufzufinden.

1.2.1. Demyelinisierung und Entzündung

In akuten Plaques finden sich zahlreiche Makrophagen und CD4-positive Th1-Zellen (Martin und McFarland 1995). Aufgrund von Untersuchungen im Tiermodell wird vermutet, dass es primär zu einer Aktivierung autoreaktiver, gegen Myelinbestandteile gerichteter T-Zellen kommt, durch die dann sekundär Makrophagen rekrutiert werden. Die Entzündungsreaktion im MS-

Plaques wird vermittelt über zahlreiche Zytokine wie Interleukin-2, Interferon- γ und Tumornekrosefaktor- α (Canella und Reine 1995). Die ebenfalls nachgewiesenen zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen haben in vitro einen direkt toxischen Effekt auf Oligodendrozyten (Jurewicz et al. 1998).

Über Th1-Zellen vermittelte Demyelinisierungs- und Entzündungsreaktionen treten bei allen vier Mustern der MS auf, stellen jedoch insbesondere bei Muster I und II die dominierende Komponente dar.

Nachfolgend an die Phase der akuten Entzündung kommt es innerhalb der Plaques sowohl zu - meist unvollständigen - Remyelinisierungen als auch zur Gliose. Letztere steht vor allem bei den Mustern III und IV im Vordergrund.

1.2.2. Antikörper-medierte Entmarkung

Im Tiermodell der MS, der Experimentellen allergischen Enzephalitis bei Mäusen (EAE), konnte gezeigt werden, dass rein inflammatorische, T-Zell-medierte Plaques durch die Zugabe von autoreaktiven Antikörpern gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) in demyelinisierende Plaques verwandelt werden können (Linnington et al. 1988).

Für die mit der MS verwandte Neuromyelitis Optica (Devic Syndrom) konnte ein spezifischer Autoantikörper nachgewiesen werden (Aquaporin-4 Autoantikörper) (Lennon 2004 et al.). Beim Muster II konnten in den Entmarkungsherden zusätzlich zu den aktivierten T-Lymphozyten und Makrophagen Immunkomplexablagerungen gefunden werden, was auf eine antikörpermedierte Entmarkung und damit eine B-Zellaktivierung hinweist (Lucchinetti et al. 1996). Ein spezifischer Autoantikörper konnte bisher nicht identifiziert werden, erhöhte Autoantikörpertiter gegen eine Vielzahl von Myelinproteinen sind jedoch beschrieben worden.

1.2.3. Oligodendrozytenschädigung

Die Muster III und IV sind assoziiert mit einem Untergang von Oligodendrozyten. Während bei Muster III die Schädigung der

Oligodendrozyten distal mit einer Entmarkung der Axone beginnt und zu einer vollständigen Apoptose der Oligodendrozyten in den Plaques führt, kommt es bei Muster IV zu einem primären Untergang der Oligodendrozyten mit nachfolgender Entmarkung des Axons. Bei beiden Mustern fehlen Remyelinisierungen. Typ IV wurde bisher nur bei einigen Patienten mit klinisch primär progredienter MS nachgewiesen (Lucchinetti et al. 2000).

1.2.4. Axonale Schädigung

Die axonale Schädigung korreliert mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung und wird daher derzeit als das pathologische Korrelat einer irreversiblen neurologischen Schädigung angesehen (De Stefano et al. 1998). Im Detail sind die Mechanismen, die zur axonalen Degeneration führen, unbekannt. Zum einen wird vermutet, dass es sich um einen sekundären Effekt handelt: Das demyelinisierte Axon ist gegenüber Noxen wie Stickstoffmonoxid empfindlicher und wird außerdem nur unzureichend ernährt (Smith und Lassmann 2002). Zum anderen wird jedoch auch eine direkte Schädigung durch zytotoxische CD8- T-Zellen sowie ein langsam fortschreitender, entzündlich getriggert degenerativer Prozess postuliert. Die genauen Mechanismen sind unbekannt (Kornek et al. 2000).

1.3. Schädigungsmuster des peripheren Nervensystems

Neuropathien des peripheren Nervensystems treten im Rahmen zahlreicher Grunderkrankungen auf. Der Nerv hat nur beschränkte und daher stereotype Möglichkeiten auf Schäden zu reagieren (Tolnay et al. 2008). Der Vielzahl der Ursachen steht somit ein limitiertes Spektrum morphologischer Veränderungen gegenüber. Schädigungen können primär axonal, demyelinisierend oder vaskulär sein. In der Regel kommt es dann zu einer sekundären Schädigung des gesamten Nervens. Da klinisch und elektrophysiologisch diese Unterscheidung oft schwierig ist, wird in der Praxis

oft anhand der Ätiologie unterschieden in vaskuläre/interstitielle, hereditäre, entzündliche, immunologische und toxische Neuropathien (Franssen und Van der Berg 2006).

1.3.1. Primär axonale Degeneration

Eine primär axonale Degeneration beginnt häufig distal und setzt sich proximal fort. Histopathologisch kommt es zu einer Verdichtung des axonalen Zytoskeletts, einer axonalen Schwellung oder Verkleinerung des axonalen Durchmessers und Unregelmäßigkeiten in der Axonmembran. Die Myelinscheide bleibt zunächst erhalten und hebt sich von der Axonmembran ab (Moll und Bronemann 2004).

Typisch ist eine primär axonale Degeneration für toxische, insbesondere alkoholtoxische Neuropathien (Koike und Sobue 2006), sie tritt jedoch auch im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie oder bei der Hereditären motorisch-sensiblen Neuropathie Typ II (HMSN II, entspricht Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ II) auf (Moll und Bronemann 2004).

Elektrophysiologisches Korrelat ist eine Reduktion des Summenpotentials bei normalen Nervenleitgeschwindigkeiten.

1.3.2. Primäre Demyelinisierung

Bei demyelinisierenden Polyneuropathien kommt es zu einem meist segmental begrenzt auftretenden Untergang der Myelinscheide bei zunächst erhaltenem Axon. Histopathologisch sind im akuten Stadium parakristalline Myelinabbauprodukte (Myelinovoide) und orthochromatische Autophagosomen in den Schwann-Zellen nachweisbar. Kommt es aufgrund von Autoimmunprozessen zu einer Demyelinisierung, wie beispielsweise bei der chronisch- inflammatorisch- demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), ist histologisch ein Infiltrat aus zytotoxischen CD-8 positiven T-Lymphozyten und Makrophagenclustern nachweisbar (Sommer et al. 2005).

Bei chronischer, wiederholter De- und Remyelinisierung kommt es zu einer

Vermehrung der Schwann-Zellen, die sich als charakteristische „Zwiebelschalen“ („onion-bulb“) um die Axone lagern. Wenn oberflächlich verlaufende Nerven betroffen sind, können diese durch die Haut tastbar sein (Bosboom et al. 2001).

Eine primäre Demyelinisierung ist typisch für die CIDP, für das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und für die meisten hereditären und im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen auftretenden Polyneuropathien (HMSN I, III, IV, VI und VII, Vitamin B12 Mangel, Diabetes Mellitus, tomakulöse Neuropathie). Elektrophysiologisches Korrelat ist die Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit bei normaler Amplitudengröße.

1.3.3. Primär vaskuläre Schädigung

Hierunter fallen insbesondere autoimmunbedingte Vaskulitiden. Sind nur die Vasa vasorum des peripheren Nervensystems betroffen, spricht man von einer nichtsystemischen Vaskulitis (NSVN) (Collins und Periquet 2008). Eine Sonderform der NSVN ist die diabetische lumbosakrale Radikuloplexusneuropathie (Tracy et al. 2009).

Klinisch kommt es typischerweise zu einem disseminierten, nichtsymmetrischen Befall der Nerven mit stufenweiser Verschlechterung der zumeist distal betonten Paresen und Sensibilitätsstörungen. Histopathologisch liegt eine vaskuläre oder perivaskuläre Entzündungsreaktion vor, durch die es sekundär zu einer Ischämie des Nervs kommt. Nachfolgend entwickelt sich eine Waller-Degeneration mit axonal betonter Schädigung (Collins und Periquet-Collins 2009).

Elektrophysiologisch liegt eine hauptsächlich axonale, asymmetrische sensomotorische Polyneuropathie vor. Pseudoleitungsblöcke können auftreten (Collins und Periquet-Collins 2009).

1.4. Vergleich zwischen zentralem und peripherem Nervensystem

1.4.1. Ähnlichkeiten und Unterschiede von zentralem und peripherem Myelin

Im ZNS werden die Markscheiden von Oligodendrozyten, im peripheren Nervensystem von Schwann-Zellen gebildet (Waxmann 1993). Ein Oligodendrozyt kann im Gegensatz zu einer Schwann-Zelle am Aufbau der Markscheiden mehrerer Nerven beteiligt sein. Die meisten Myelinproteine kommen sowohl auf den Oligodendrozyten im zentralen Nervensystem als auch auf den Schwann-Zellen im peripheren Nervensystem vor, unterscheiden sich jedoch in Verteilungsmuster, Häufigkeit und wahrscheinlich auch Funktion (Baumann und Pham-Dinh 2001).

Die häufigsten Myelinproteine des zentralen Nervensystems sind Myelin Basisches Protein (MBP) und Proteolipid Protein (PLP), insbesondere in der Isoform DM-20. Zusammen machen sie etwa 80% der Myelinproteine des zentralen Nervensystems aus. Zentrales MBP ist identisch mit dem peripheren Myelinprotein P1 (Falcone et al. 2006, Thomas et al. 1987), MBP Knockout-Mäuse zeigen jedoch nur geringe Veränderungen im peripheren Nervensystem (Baumann und Pham-Dinh 2001). Myelin Associated Glucoprotein (MAG) stellt 0.1% aller Proteine im peripheren und 1% aller Proteine im zentralen Nervensystem dar (Baumann und Pham-Dinh 2001). Patienten mit Pelizaeus-Merzbacher Syndrom, einer x-chromosomal vererbten Bildungsstörung von PLP, zeigen neben mannigfaltigen Störungen des zentralen Nervensystems wie mentaler Retardierung, Ataxie und Nystagmus, auch eine demyelinisierende Polyneuropathie (Garbern et al. 1999).

1.4.2. Ähnlichkeiten und Unterschiede der Blut-Hirn- und Blut-Nerv-Schranke

Blut-Hirn- und Blut-Nerv-Schranke besitzen sowohl morphologische als auch funktionelle Gemeinsamkeiten: Bei beiden handelt es sich um eine metabolisch aktive Diffusionsschranke (Allt und Lawrenson 2000). Zahlreiche Oberflächenproteine, Transportproteine und Enzyme sind in beiden

nachweisbar, beispielsweise das Glucosetransportprotein GLUT-1 (Allt und Lawrenson 2000). Andere, beispielsweise das Oberflächenprotein γ -Glutamyl Transpeptidase sind an die Anwesenheit von Astrozyten im ZNS gebunden und kommen somit im peripheren Nervensystem nicht vor.

Grundvoraussetzung für die zerebrale fokale Entzündungsreaktion bei MS ist eine Funktionsstörung der Blut-Hirnschranke. Die genauen Mechanismen, die hierzu führen, sind bisher nicht vollständig bekannt (Minagar und Alexander 2003).

Es wurde die These aufgestellt, dass es parallel zur Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke durch dieselben Mechanismen auch zu einer Funktionsstörung der Blut-Nerv-Schranke kommen kann (Boërio et al. 2007).

1.4.3. Demyelinisierende Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems

Demyelinisierende inflammatorische Erkrankungen des peripheren und des zentralen Nervensystems weisen gemeinsame Charakteristika auf (Falcone et al. 2006): Beide Erkrankungen können akut verlaufen, im zentralen Nervensystem als akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) und im peripheren Nervensystem als Guillain-Barré Syndrom (GBS), aber auch chronisch progredient oder schubförmig rezidivierend als Multiple Sklerose (MS) im zentralen Nervensystem und chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) im peripheren Nervensystem (Falcone et al. 2006).

Über das zeitgleiche oder zeitversetzte Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems wurde in zahlreichen Fallsammlungen berichtet (Adamovic et al. 2008, Zéphir et al. 2008, Quan et al. 2005, Di Trapani et al. 1996, Thomas et al. 1987, Ro et al. 1983, Hasson et al. 1958). Klinisch traten bei diesen Patienten sowohl Symptome des zentralen als auch des peripheren Nervensystems auf. Biopsisch oder autoptisch konnten in einigen Fällen entzündliche Infiltrate sowie ein endoneurales Ödem als Zeichen für eine akute

Entzündungsreaktion (Zéphir et al. 2008, Quan et al. 2005), in anderen Fällen ein herabgesetzter durchschnittlicher Axondurchmesser (Hasson et al. 1958) als Zeichen eines chronischen Umbaus nachgewiesen werden. Einige Autoren berichteten von einer Zwiebelschalenbildung der Schwannzellen („onion bulb formation“) im Bereich der anterioren und posterioren Nervenwurzel (Schoene et al. 1977, Rosenberg und Bourdette 1983, Tachi et al. 1985, Schob 1922) sowie, seltener, auch des peripheren Nervs (Ro et al. 1983, Di Trapani et al. 1996) als Zeichen chronischer De- und Remyelinisierungsvorgänge mit zum Teil deutlicher Hypertrophie der Axone. Eine „myelin digestive chamber“, also eine Myelinabbauzone als Hinweis auf eine Waller-Degeneration, lag in keinem der Fälle vor (Quan et al. 2005, Ro et al. 1983).

Auffälligerweise konnten bei der Mehrzahl der Patienten, bei denen das zentrale und das periphere Nervensystem parallel betroffen waren, keine oligoklonalen Banden im Liquor nachgewiesen werden (Thomas et al. 1987, Pirko et al. 2003, Zéphir et al. 2008). Konsekutiv wurde die Hypothese einer neuen Krankheitsentität, bei der demyelinisierende Läsionen des zentralen und peripheren Nervensystems auftreten, gestellt (Zéphir et al. 2008).

Trotz dieser Berichte ist das statistische Risiko, an einer demyelinisierenden Erkrankung des peripheren und zentralen Nervensystems zu erkranken, gering, insbesondere sogar geringer als das Risiko eines MS-Patienten, eine zweite Autoimmunerkrankung mit anderem Zielorgan zu entwickeln (bspw. Diabetes mellitus) (Quan et al. 2005).

Umgekehrt zeigten MRT Untersuchungen bei Patienten mit CIDP bei 6 von 16 Patienten (Mendell et al. 1987) bzw. 7 von 19 Patienten (Feasby et al. 1990) periventrikulär, subkortikal oder im Bereich des Hirnstamms T2 hyperintense Läsionen.

Ob es sich bei dem gemeinsamen Auftreten von CIDP und MS bei einem Patienten um eine zufällige Koinzidenz, eine Ausbreitung der Autoimmunreaktion vom zentralen zum peripheren Nervensystem (Falcone et

al. 2006), eine Kreuzreaktivität oder um eine andere Krankheitsentität (Zephir et al. 2008) handelt, ist unklar.

1.5. Untersuchungsmethoden des peripheren Nervensystems und ihre Ergebnisse bei MS

Anamnese und klinische Untersuchung haben nur einen geringen positiven prädiktiven Wert zur Diagnosestellung einer Polyneuropathie (England et al. 2005). Bei Patienten mit MS ist die Aussagekraft noch geringer, da sich die Symptome nicht klar einer peripheren oder einer zentralen Genese zuordnen lassen. So kann eine strumpfförmige Hypästhesie der Beine, das Kardinalsymptom der Polyneuropathie, auch im Rahmen der MS auftreten. Bei gleichzeitig bestehender spastischer und schlaffer Parese können die Muskeigenreflexe sowohl gesteigert als auch abgeschwächt sein (Zephir et al. 2008).

Elektrophysiologische Untersuchungen sind dementsprechend von großer Bedeutung.

1.5.1. Standardneurographie

1.5.1.1. Standardneurographie - Grundlagen

Zwischen dem Durchmesser eines myelinisierten Axons und der Nervenleitgeschwindigkeit besteht ein weitestgehend linearer Zusammenhang (Hursh 1939): Je dicker die Myelinscheide desto schneller die Nervenleitgeschwindigkeit. Pro μm Axondurchmesser steigt die erwartete Nervenleitgeschwindigkeit des einzelnen Axons um 5,7 m/sec (Hursh 1939). Bei einer isolierten Schädigung der mittelschnell leitenden Anteile des Nervs (7-9 μm Durchmesser) kommt es nicht zu einer Reduktion der Gesamtnervenleitgeschwindigkeit, da nur schneller leitende Axone mit den herkömmlichen Methoden erfasst werden (Caliandro et al. 2007). Bei einer isolierten Schädigung der schnell leitenden Fasern (9-12 μm Durchmesser) ist

die Schädigung lediglich im zeitlichen Verlauf, nicht aber bei einmaliger Messung nachweisbar, da die Nervenleitgeschwindigkeit der mittelschnellen Nerven mit 51,3 m/sec ($9 \mu\text{m} \times 5,7 \text{ m/sec}/\mu\text{m}$) immer noch im Normbereich liegt, wenngleich auch unter der eines nicht geschädigten Nervs. Insofern ist es nicht immer möglich, einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Schädigung und der Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit herzustellen. In einem Computermodell konnte gezeigt werden, dass es durch die virtuelle Reduktion der Myelinscheidendicke auf 2,7% des Ausgangswertes in dem kurzen Abschnitt zwischen zwei Schnürringen zu einer Verlangsamung der Leitungszeit von vormals 0,074 ms auf 0,92 ms kommt, wobei paranodale Demyelinisierungen die Nervenleitgeschwindigkeit stärker beeinträchtigen als internodale (Koles und Rasminsky 1972). Bezogen auf die Gesamtlänge des Nervs verändern kurzstreckige Demyelinisierungen die Nervenleitgeschwindigkeit nur geringfügig und können leicht übersehen werden. Zudem hat beispielsweise die Raumtemperatur einen wesentlichen Einfluss auf die Nervenleitgeschwindigkeit (Todnem et al. 1989). Zusammenfassend ist die Nervenleitgeschwindigkeit somit erst dann reduziert, wenn ein langstreckiger, schwerer Myelinschaden, der die Mehrzahl der Axone eines Nervs betrifft, vorliegt (Caliandro et al 2007).

Die Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) und des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) wird zum einen bestimmt durch die Anzahl der Axone und zum anderen durch die zeitliche (temporale) Dispersion. Je mehr die Leitgeschwindigkeiten der Axone eines Nervs voneinander abweichen umso größer ist die temporale Dispersion und damit die Breite des MSAP/SNAP und umso geringer ist die Amplitude (Franssen und Van der Berg 2006). Hier gilt Ähnliches wie bei der Nervenleitgeschwindigkeit: Schnellere und langsamere Axone müssen gleichmäßig und zu einem größeren Ausmaß betroffen sein, damit Veränderungen messbar sind. Eine isolierte Schädigung der mittelschnellen und langsameren Axone kann nicht erfasst werden, eine isolierte Schädigung der schnellen Axone führt zu einer leicht vermehrten temporalen Dispersion

und einer Reduktion der Amplitude des MSAPs/SNAPs innerhalb oder nur leicht unterhalb der Normwerte. Insgesamt sind temporale Dispersion und Amplitude jedoch sensitivere Parameter zur Detektierung kurzstreckiger Demyelinisierungen als die Nervenleitgeschwindigkeit (Caliandro et al. 2007).

Eine inflammatorische Polyneuropathie betrifft jedoch in der Regel nicht sämtliche Axone eines Nervs und nicht alle Abschnitte eines Axons gleichmäßig (Matsuda et al. 1996). Insofern können in der Routinemessung bei inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathien bei geringer bis mäßiggradiger Schädigung Nervenleitgeschwindigkeiten und Amplituden im Normbereich oder geringfügig unterhalb des Normbereiches auftreten.

1.5.1.2. Standardneurographie bei MS

Die Messung der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten bei Multipler Sklerose erbrachte in der Vergangenheit widersprüchliche Ergebnisse. So konnten Conrad et al. bei 68 Patienten im Bereich des N. medianus und ulnaris keine pathologischen Veränderungen feststellen (Conrad und Bechinger 1969).

Zuvor hatte Hopf bei 8 von 15 Patienten eine verlängerte distal motorische Latenz und ein verbreitertes MSAP des N. ulnaris nachweisen können (Hopf und Eyshold 1965).

In einer retrospektiven Studie fanden Zee et al. bei 11% von 150 Patienten Hinweise auf eine Radikulopathie oder eine periphere Neuropathie (Zee et al. 1991). Eine prospektive Studie zeigte bei 74,2% der Patienten Auffälligkeiten in Form einer verlangsamten Nervenleitgeschwindigkeit, einer verzögerten distal motorischen Latenz, einer verminderten Amplitude oder einer F-Wellen-Verzögerung in wenigstens einem der untersuchten Nerven (Pogorzelski et al. 2004). Des Weiteren ergaben sich Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials (N. ulnaris und suralis), die sensible Nervenleitgeschwindigkeit und die Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials (N. ulnaris und

peroneus).

Eine weitere, ähnlich aufgebaute Studie an 22 Patienten zeigte bei 45,5% der Patienten wenigstens ein pathologisches elektrophysiologisches Untersuchungsergebnis, insbesondere verlängerte F-Wellen-Latenzen, erniedrigte Amplituden des motorischen Summenaktionspotentials und herabgesetzte sensible Nervenleitgeschwindigkeiten (Sarova-Pinhas et al. 1995).

Anlar et al. konnten bei insgesamt 16,5% aller untersuchter Nerven von 20 MS Patienten Auffälligkeiten in Form einer reduzierten Amplitude des N. suralis und ulnaris sowie verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeiten des N. tibialis und suralis feststellen (Anlar et al. 2003).

Alle elektrophysiologischen Studien wurden an Patienten mit geringfügiger Behinderung (expanded disability status scale (EDSS) < 5.5; Kurtzke 1983) durchgeführt, um auf Immobilisation zurückgehende Druckschäden peripherer Nerven oder Schäden durch Mangelernährung weitestgehend auszuschließen.

Deutliche Verlangsamungen der Nervenleitgeschwindigkeit wie sie zu erwarten wären, wenn im peripheren Nervensystem Demyelinisierungen ähnlichen Ausmaßes wie im zentralen Nervensystem vorlägen, konnten in keiner der Studien nachgewiesen werden (Waxmann 1993).

1.5.2. Repolarisationsstudien

1.5.2.1. Repolarisationsstudien – Grundlagen

Unmittelbar im Anschluss an ein Aktionspotential tritt der Nerv in die Absolute Refraktärperiode (ARP) (Barrett und Barrett 1982). Sie dauert etwa 0,5- 1 ms. Unabhängig von der Höhe eines Reizes ist jetzt kein weiteres Aktionspotential auslösbar. Danach folgt über ca. 3-4 ms die Relative Refraktärperiode (RRP). Hier kann ein erneutes Aktionspotential durch einen erhöhten Reiz ausgelöst werden. Nach etwa 7 ms tritt der Nerv in die Phase der Superexzitabilität. Jetzt ist ein geringerer Reiz ausreichend zum Auslösen eines erneuten Aktionspotentials. Im Anschluss folgt bis zur vollständigen Wiederherstellung

des Ruhepotentials die Phase der Subexzitabilität über 100- 150 ms, in der wiederum ein erhöhter Reiz notwendig ist (Burke et al. 2001).

Die Länge der ARP kann beim Menschen nicht bestimmt werden, weil die Reizstärke nicht beliebig erhöht werden kann.

Die Länge der RRP hängt in erster Linie von den schnell leitenden Na⁺-Kanälen im Bereich des Ranvierschen Schnürrings ab. Je mehr Na⁺-Kanäle während des Aktionspotentials geöffnet sind, um so weniger stehen nach dem Aktionspotential zur Verfügung. Somit verkürzt Hyperpolarisation, aber auch Hypothermie und Hypokaliämie, die RRP. Bei ischämischen Schädigungen des Nervs kommt es durch eine Anhebung des Ruhepotentials in Richtung Depolarisation zu einer Verlängerung der RRP (Schwarz et al. 1995).

Die Supernormalität wird bestimmt durch den transmembranösen Widerstand und damit durch die paranodalen schnell leitenden K⁺-Kanäle. Eine Reduktion des Widerstandes durch geöffnete K⁺-Kanäle oder auch durch paranodale Demyelinisierung führt zu einer herabgesetzten Supernormalität (David et al. 1995).

1.5.2.2. Repolarisationsstudien bei MS

Repolarisationsstudien bei Patienten mit MS konnten zeigen, dass die RRP im Vergleich zu gesunden Probanden verlängert und die Supernormalität herabgesetzt ist und später ihr Maximum erreicht.

So konnten Hopf et al. bei 36 MS Patienten, Antonini et al. bei 15 Patienten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängerte RRP der sensiblen Anteile des N. medianus nachweisen (Hopf und Eyshold 1978, Antonini et al. 1995). Boërio et al. zeigten eine Verlängerung der RRP der motorischen Anteile des N. ulnaris bei 20 Patienten auf, wiesen jedoch außerdem darauf hin, dass die Supernormalität deutlich stärker herabgesetzt war als die RRP verlängert (Boërio et al. 2007) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Herabsetzung der Supernormalität war zuvor bereits von Shefner bei 14 Patienten im Bereich des N. suralis und von Eisen bei 40 Patienten im Bereich der sensiblen Anteile des N. medianus beschrieben worden (Shefner et al. 1992, Eisen et al. 1982).

Somit liegen mit der herabgesetzten Supernormalität Hinweise auf paranodale Schädigungen der Myelinscheide und mit der verlängerten RRP Hinweise auf eine Störung im Bereich der schnell leitenden Na⁺-Kanäle oder ein in Richtung Depolarisation verschobenes Ruhepotential vor.

1.5.3. Histopathologische Studien bei MS

Eine erste histopathologische Studie von Hasson et al. aus dem Jahr 1958 zeigte bei 12 von 20 postmortal untersuchten MS-Patienten langstreckige Demyelinisierungen in mehreren peripheren Nerven (Hasson et al. 1958). Die Veränderungen wurden auf krankheitsbedingte Mangelernährung zurückgeführt.

Eine histopathologische Arbeit mit Suralisbiopsiepräparaten (n=10) nur leicht betroffenen MS Patienten ohne klinische Hinweise auf eine Erkrankung des peripheren Nervensystems zeigte Auffälligkeiten bei bis zu 58% der untersuchten Nervenfasern. Die häufigste Pathologie waren kurzstreckige Abschnitte, in denen die Myelinscheiden um mehr als 50% reduziert waren (Pollock et al. 1977). Außerdem fiel auf, dass die Anzahl der Large Fibers mit einem Durchmesser von mehr als 7 µm im Verhältnis zur Anzahl der Small Fibers reduziert war und der durchschnittliche Abstand zwischen zwei Myelinscheiden erhöht war. Hieraus wurde der Schluss gezogen, dass es zu einer generalisierten Abnahme der Myelindicke mit konsekutiver Einordnung ehemaliger Large Fibers in die Kategorie der Small Fibers gekommen war. Bei Ratten mit Experimenteller Allergischer Enzephalitis (EAE), einem seit langem angewandten Tiermodell der MS, konnten ebenfalls kurzstreckige vollständig oder teilweise demyelinisierte Abschnitte im peripheren Nerven nachgewiesen werden, insbesondere im Bereich der Ranvierschen Schnürringe (Madrid und Wiesniewski 1978). Je schwerer der Verlauf der Erkrankung war, umso häufiger traten Veränderungen im peripheren Nervensystem auf. „Onion-bulb-artige“ Veränderungen als Zeichen wiederholter De- und Remyelinisierungsvorgänge traten nach 3 oder mehr Schüben auf.

Durch postmortale histologische Studien konnten in mehreren Einzelfällen "onion-bulb"-artige Veränderungen der peripheren Nerven auch bei an MS gestorbenen Patienten gezeigt werden (Denkler 1904, Schob 1923, Schoene et al. 1977). Diese Nerven waren makroskopisch verdickt und zeigten mikroskopisch einen zwiebelschalenartigen Aufbau mit konzentrisch um das Axon angeordneten Schwannzellen. Ein ähnlicher Befund, verbunden mit segmental demyelinisierten peripheren Nervenfasern, konnte durch eine Biopsie des N. suralis bei einer Patientin mit MS und zusätzlichen Symptomen einer Erkrankung des peripheren Nervensystems erhoben werden (Ro et al. 1983). Poser wies darauf hin, dass diese "onion-bulb"-artigen Veränderungen des peripheren Nervs die Folge einer wiederholten De- und Remyelinisierung und damit das Korrelat der Plaques des zentralen Nervensystems im peripheren Nervensystem darstellen (Poser 1987).

1.6. Periphere Neuropathien unter der Behandlung mit Interferon- β

Periphere Neuropathien in Form einer CIDP, einer Mononeuritis multiplex oder einer kranialen Neuropathie treten als seltene Nebenwirkung einer Interferon- α Therapie bei Hepatitis C auf (Hirotsu et al. 2009). Eine Fallsammlung aus dem Jahr 2005 beschreibt die Entwicklung einer peripheren Neuropathie bei 6 Patienten, die mit Interferon- β behandelt wurden (Ekstein et al. 2005). Nach Absetzen der Therapie kam es zu einer partiellen Remission, nach erneuter Exposition von zwei der sechs Patienten zu einem Wiederbeginn der Symptome bei beiden Patienten. Eine weitere Fallserie berichtet von 3 Kindern, die zunächst auf eine Interferon- β -Therapie gut ansprachen, im weiteren Verlauf jedoch eine CIDP entwickelten (Pirko et al. 2003).

1.7. Small Fiber Polyneuropathie

1.7.1 Aufbau und Funktion von Small Fiber

Zu den Small Fiber, also den Nervenfasern mit einem Durchmesser unter 7 μm , gehören unmyelinisierte C-Fasern und gering myelinisierte A δ -Fasern. Pro Millimeter liegen etwa 21.1 +/- 10.4 freie Nervenendigungen in der Epidermis (Lacomis 2002). An ihnen werden durch Änderungen des pH-Wertes, durch inflammatorische Mediatoren, Kälte, Wärme oder unspezifische mechanische Reize Schmerzsignale generiert, die dann über C-Fasern oder A δ -Fasern weitergeleitet werden (Lawson 2002). Eine Reizung der A δ -Fasern, physiologisch in erster Linie durch Kaltreize und schmerzhaft mechanische Reize, führt unabhängig von der Art des Reizes subjektiv zu einer gut lokalisierbaren, spitzen Schmerzempfindung. Eine Reizung der C-Fasern, physiologisch durch Warmreize, schmerzhaft thermische oder schmerzhaft mechanische Reize, führt zu einem schlecht lokalisierbaren, dumpfen Schmerz (Collins et al. 1960).

In einem peripheren somatischen Nerv machen A δ - und C-Fasern zusammen bis zu 80% der Nervenfasern aus (Lacomis 2002). Die Nervenleitgeschwindigkeit der A δ -Fasern liegt bei 15-20 m/s, die der C-Fasern bei 2 m/s.

Small Fiber spielen außerdem eine große Rolle im autonomen Nervensystem: präganglionäre sympathische und parasympathische Nervenfasern sind gering myelinisiert mit Durchmessern zwischen 1,5 und 4,7 μm , postganglionäre Fasern sind unmyelinisiert (McLeod 1992).

1.7.2. Definition und Diagnosestellung der Small Fiber Polyneuropathie

Die Small Fiber Neuropathie ist eine Unterform der sensorischen Neuropathien. Da sie mittels elektrophysiologischer Standarduntersuchungen nicht diagnostiziert werden kann, wurde sie in der Vergangenheit klinisch anhand typischer Symptome (schmerzhaft Parästhesien) und

Untersuchungsbefunde (Pallhyp- oder –anästhesie und Areflexie) und durch die Abwesenheit typischer Symptome und Befunde von Large Fiber Polyneuropathien, insbesondere pathologischer Neurographieergebnisse, definiert (Stewart et al. 1992). In den letzten 20 Jahren haben sich objektivere Diagnosemöglichkeiten wie sympathische Hautreaktion (Bril et al. 2000), quantitative sensorische Testung (QST) (Yarnitsky 1997) und Hautbiopsie (Herrmann et al. 1999) verbreitet, die eine Diagnosestellung und damit auch eine systematische wissenschaftliche Untersuchung vereinfachen können. Aufgrund der methodischen Schwierigkeiten existiert bis heute kein Goldstandard zur Diagnose der Small Fiber Polyneuropathie. Devigli et al. empfehlen die Kombination aus Anamnese und Untersuchungsbefund, Quantitativer Sensorischer Testung (QST) und Hautbiopsie, wobei zur sicheren Diagnosestellung pathologische Ergebnisse in wenigstens zwei der drei Untersuchungen vorliegen müssen. Die mit 88,4% höchste Sensitivität wies dabei die Hautbiopsie auf (Devigli et al. 2008).

1.7.3. Ursachen der Small Fiber Polyneuropathie

Die Ursache der Small Fiber Polyneuropathie bleibt in den meisten Fällen unbekannt. So konnte beispielsweise bei 93% der Patienten keine Ursache gefunden werden (Periquet et al. 1999), eine andere Arbeit berichtet von 41,8% idiopathischer Small Fiber Polyneuropathien bei insgesamt 67 Patienten (Devigli et al. 2008). Die häufigste bekannte Ursache, die bei 25 dieser 67 Patienten vorlag, ist Diabetes mellitus, bzw. eine pathologische Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance; IGT). Vier der Patienten mit initial idiopathischer Genese entwickelten im Laufe der nächsten zwei Jahre einen Diabetes mellitus.

Andere Ursachen sind Sjögren Syndrom (Mori et al. 2005), Sarkoidose (Hoitsma et al. 2002), Zöliakie (Brannagan et al. 2005), M. Crohn und Colitis ulcerosa (Gondim et al. 2005), chronisch inflammatorische Autoimmunerkrankungen wie Psoriasisarthritis (Devigli et al. 2008), Systemischer Lupus Erythematoses und Rheumatoide Arthritis (Goransson et

al. 2006), Infektionserkrankungen wie HIV (human immunodeficiency virus; Obermann et al. 2008) und Influenza B (Kaida et al. 1997) und paraneoplastische Syndrome (Oki et al. 2007).

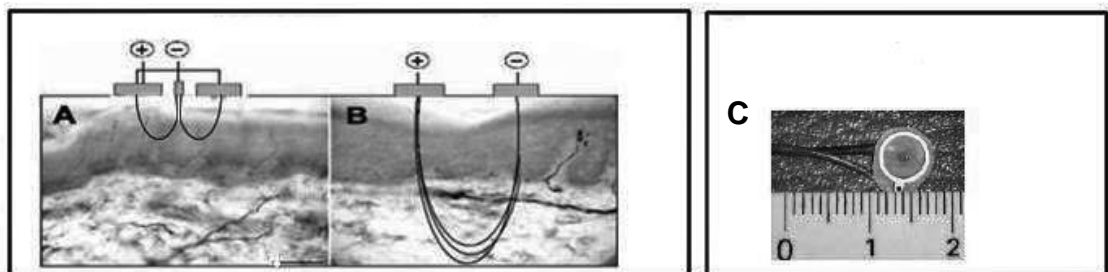
1.7.4. Small Fiber Polyneuropathie und MS

Daten zu einer Small Fiber Affektion bei Patienten mit MS als einer weiteren chronisch inflammatorischen Autoimmunerkrankung sind bisher nicht systematisch erfasst worden. In einer einzelnen Studie wurde bei MS Patienten mittels near-needle Ableitung und Summation von ca. 1000 Ableitungsdurchgängen die minimale Nervenleitgeschwindigkeit bestimmt. (Shefner et al. 1991). Bei 9 der 14 untersuchten Patienten war diese verlangsamt, was somit einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit der A δ -Fasern entspricht (Shefner et al. 1992).

1.7.5. Schmerzewevozierte Potentiale

Bei den schmerzevozierten Potentialen (pain related evoked potentials; PREP) handelt es sich um eine Methode zur selektiven Untersuchung nozizeptiver Fasern (Katsarava et al. 2006).

Die Reizung erfolgt mittels einer speziell entwickelten konzentrischen Oberflächenelektrode mit geringem Abstand zwischen der punktförmigen Kathode und der ringförmigen Anode (Abb. 1).



A: Elektrisches Feld der konzentrischen Oberflächenelektrode
B: Elektrisches Feld einer Standardelektrode
C: Design und Größe der konzentrischen Oberflächenelektrode

Abb. 1: Konzentrische Oberflächenelektrode

Hierdurch liegen die Äquipotentialflächen bei niedrigen Stromintensitäten näher an der Hautoberfläche als bei konventionellen Elektroden mit größeren Anode-Kathode-Abständen. Somit ist die Stromdichte nur in den oberflächlichen Schichten der Epidermis, in der die freien Nervenendigungen der A δ -Fasern liegen, ausreichend für eine Depolarisation der Fasern. Zur Depolarisation der in der Dermis liegenden A β -Fasern reicht sie nicht aus. Die Ableitung erfolgt mittels Nadelelektrode über dem Vertex (Cz).

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Nervenleitgeschwindigkeit, die durch distale und proximale Stimulation bestimmt wurde, mit 15 m/s der Nervenleitgeschwindigkeit der A δ -Fasern entsprach (Obermann et al. 2008). Dies legt nahe, dass die Reizweiterleitung tatsächlich über A δ -Fasern erfolgte. Dafür spricht auch der von den Probanden empfundene spitze, gut lokalisierbare Schmerz (Katsarava et al. 2006). Bei Patienten mit HIV-Neuropathie korrelieren die Latenzen der PREP hochgradig mit der Dichte der Nervenfasereendigungen in der Epidermis (Obermann et al. 2008).

1.8. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit geht folgender Fragestellung nach:

Gibt es eine subklinische Beteiligung des peripheren Nervensystems bei Patienten mit Multipler Sklerose i) im Bereich der schnell leitenden A α - und β -Fasern und/oder ii) im Bereich der langsam leitenden A δ -Fasern?

2. Patienten und Kontrollprobanden

2.1. Ethische und rechtliche Aspekte

Die Studie wurde gemäß der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki in der Fassung aus dem Jahr 2000 und den Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (GCP) der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) durchgeführt.

Die lokale Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen genehmigte die Durchführung der Studie (Nr. 06-3193).

2.2. Studienpopulation

Es wurden 54 Patienten der MS Ambulanz mit schubförmiger oder sekundär progredienter MS und 21 gesunde, alters- und geschlechtsgematchte Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen.

Patienten und Kontrollprobanden wurden zunächst eingehend über den Ablauf der Studie informiert und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien:

Da gezielt nach Störungen des peripheren Nervensystems, die sich eventuell auf die Multiple Sklerose zurückführen lassen, gesucht werden sollte, wurden Patienten und Kontrollprobanden mit bekannter Neuropathie anderer Genese nicht in die Studie eingeschlossen. Außerdem wurden Patienten und Kontrollprobanden ausgeschlossen, die an weiteren Erkrankungen litten,

durch die Störungen des peripheren Nervensystems hervorgerufen werden können.

2.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer schubförmigen oder sekundär progredienten Multiplen Sklerose nach den Poser oder McDonald Kriterien
- Alter >18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien:

- EDSS > 6.5
- Bekannte Polyneuropathie
- Vorliegen einer anderen Erkrankung, die zu einer Polyneuropathie führen kann:
 - Diabetes mellitus Typ I und II
 - unbehandelte Schilddrüsenunterfunktion
 - HIV oder Hepatitis C
 - akute Krebserkrankungen
 - Alkoholmissbrauch
 - Vitamin B6- und B12-Mangel sowie Erkrankungen, die dazu führen können, wie Zöliakie, Sprue, Gastrektomie, Ileumresektion und atrophische Gastritis
- Spinale MS- Manifestation im MRT
- Spinale Kompressionssyndrome
- Periphere Kompressionssyndrome
- Schwangerschaft
- beruflicher Kontakt mit polyneuropathieverursachenden Giftstoffen wie Blei, Thallium, Quecksilber, Arsen, Insektizid

2.3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe

Einschlusskriterien:

- Alter >18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen einer Multiple Sklerose
- Bekannte Polyneuropathie
- Vorliegen einer anderen Erkrankung, die zu einer Polyneuropathie führen kann (s. oben)
- Spinale Kompressionssyndrome
- Periphere Kompressionssyndrome
- Schwangerschaft
- beruflicher Kontakt mit polyneuropathieverursachenden Giftstoffen (s. oben)

3. Methoden

Gemäß den Empfehlungen der American Academy of Neurology zur Diagnose von distal symmetrischen Polyneuropathien wurde bei allen Patienten eine Anamnese, eine neurologische Untersuchung und eine elektroneurographische Untersuchung der Nn. tibiales, surales und peronei durchgeführt (England et al. 2005).

Zur zusätzlichen Beurteilung gering myelinisierter A δ -Fasern wurden außerdem die nozizeptiven Potentiale gemessen, eine vor kurzer Zeit in der neurologischen Universitätsklinik Essen entwickelte Methode. Da dieses Untersuchungsverfahren jedoch sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem einschließt, war es notwendig, Patienten mit spinalen MS Manifestationen auszuschließen. Dies geschah zum einen durch Messung der somatosensibel evozierten Potentiale (SSEP) bei allen Patienten und zum anderen durch spinale MRT Aufnahmen bei den Patienten, bei denen die SSEPs einen Normalbefund und die nozizeptiven Potentiale verzögerte oder nicht ableitbare Latenzen zeigten. (s. Studienablauf, Abb.2)

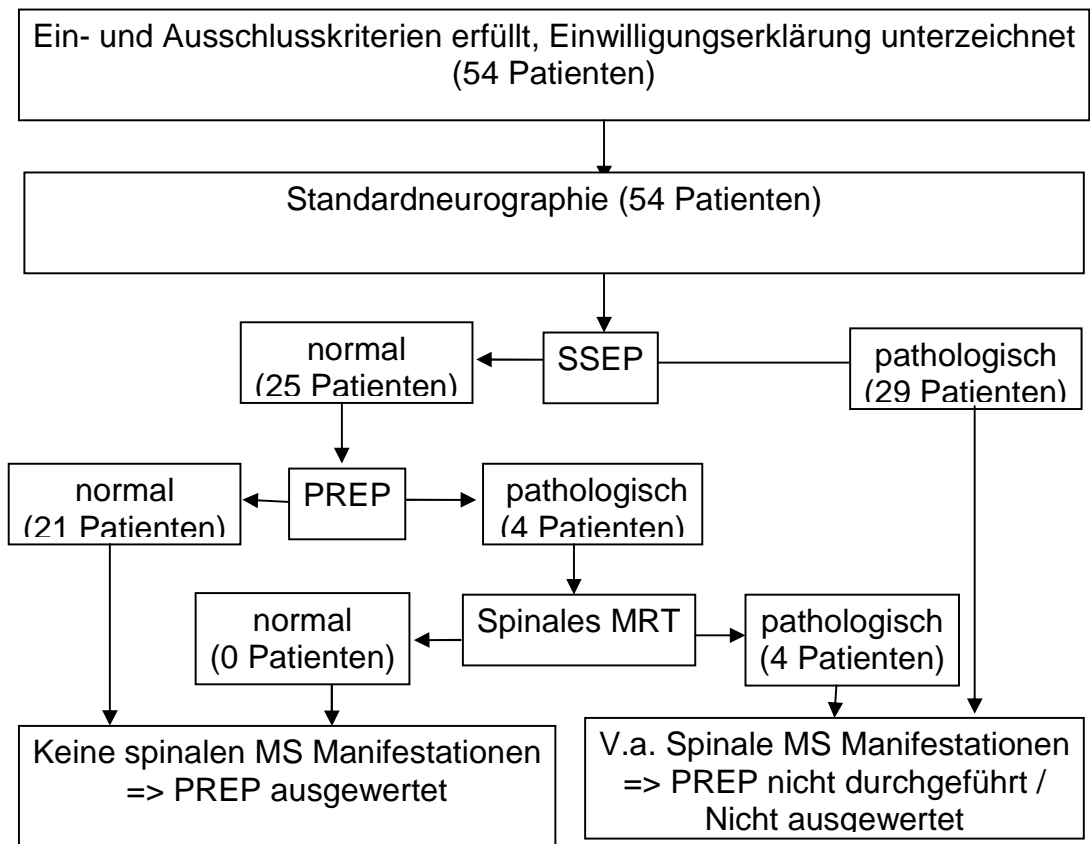


Abb. 2: Studienablauf Patientengruppe

Die Kontrollprobanden wurden lediglich einer Messung der nozizeptiven Potentiale unterzogen.

3.1. Anamnese

3.1.1. Multiple Sklerose

Sämtliche relevanten Charakteristika des Erkrankungsverlaufes wurden erfasst. Alle im Krankheitsverlauf eingesetzten MS-Therapien wurden mit ihrer jeweiligen Dosierung, der Einnahmedauer sowie gegebenenfalls den Gründen, die zum Therapieabbruch geführt haben, dokumentiert.

3.1.2. Polyneuropathie

Erfragt wurden charakteristische Symptome einer Polyneuropathie, die in sensible und motorische Symptome unterteilt wurden. Zu den sensiblen Symptomen wurden Pelzigkeits- und Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen, Schwellungs- und Druckgefühl, bei Dunkelheit zunehmende Gangunsicherheit und häufige, schmerzlose Wunden gezählt, zu den motorischen Symptomen Muskelschwäche, Muskelzucken, Muskelkrämpfe und Muskelatrophien.

3.2. Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde unterteilt in eine Untersuchung der Sensibilität und der Motorik.

Im Bereich der Sensibilität wurden grobe Berührung, Spitz- Stumpf-Diskrimination und Vibrationsempfinden untersucht, im Bereich der Motorik wurde nach Atrophien, Reflexausfällen bzw. –abschwächungen, Faszikulationen und schlaffen Paresen gesucht.

Sämtliche Untersuchungsergebnisse wurden auf vorher angefertigten Formblättern dokumentiert.

3.3 Elektroneurographie

Die Neurographie umfasst die Bestimmung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten sowie die Messung der von Muskel oder Nerv abgeleiteten Antwortpotentiale in Amplitude, Dauer und Form (Stöhr und Bluthardt 1993). Zur Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wird ein motorischer Nerv an zwei Stellen gereizt und die Muskelsummenaktionspotentiale vom Zielmuskel abgeleitet (Bischoff et al. 2005). Mit Hilfe der Distanz zwischen den beiden Reizorten lässt sich so die

Nervenleitgeschwindigkeit berechnen, ohne dass neuromuskuläre Übertragungszeit und intramuskuläre Erregungsausbreitungszeit als Fehlerquellen beachtet werden müssen. Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit kann im Gegensatz zur motorischen direkt aus der Leitungszeit zwischen Stimulationsort und Ableitort berechnet werden, da keine Endplatte zwischengeschaltet ist. Die motorische bzw. sensible Nervenleitgeschwindigkeit stellt die Geschwindigkeit der am schnellsten leitenden Axone eines Nervs dar.

Bei überwiegend demyelinisierenden Polyneuropathien sind motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit herabgesetzt. Aufgrund erhöhter temporaler Dispersion kommt es außerdem zu einer Verbreiterung und Amplitudenabnahme des Muskelsummenpotentials (motorisch) und des sensiblen Nervenaktionspotentials (sensibel).

Bei überwiegend axonalen Polyneuropathien sind motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit normal, die Amplituden des Muskelsummenpotentials und des sensiblen Nervenaktionspotentials reduziert. Diese Amplitudenminderung ist aufgrund der großen Streubreite der normalen Amplitudenwerte jedoch nur in ausgeprägten Fällen oder bei progredienter Erniedrigung bei Verlaufsuntersuchungen verwertbar (Stöhr und Bluthardt 1993).

Primär demyelinisierende Schädigungen des peripheren Nervensystems sind somit mittels Neurographie gut, axonal-degenerative Schädigungen weniger gut darstellbar. Außerdem können bei der Messung weiter distal gelegene Bereiche des zu untersuchenden Nervs nicht miteinbezogen werden, da die Reizung nur an gut zugänglichen Stellen im Nervenverlauf erfolgen kann.

Mittels konventioneller Neurographie wurden bei allen Patienten die maximalen Nervenleitgeschwindigkeiten und Amplituden folgender Nerven jeweils auf einer Seite gemessen:

- N. tibialis, motorisch, mit F-Welle
- N. peroneus, motorisch, mit F-Welle

- N. suralis, antidrom, sensibel

3.3.1 Motorisches Summenaktionspotential

Zur Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wurde der zu untersuchende Nerv an einer gut zugänglichen Stelle stimuliert und das Antwortpotential über dem dazugehörigen Muskel abgeleitet. Nach einer zweiten, proximalen Stimulation konnte dann computergestützt die von der neuromuskulären Überleitungszeit unabhängige motorische Nervenleitgeschwindigkeit berechnet werden. Durch Erhöhung der Stromstärke wurde die maximale Amplitude bestimmt, durch Umkehr von Reizanode und –kathode die mittlere F-Wellen-Latenz.

3.3.2. Sensibles Nervenaktionspotential

Zur Bestimmung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit wurde der Nerv mittels Serienstimulation gereizt und die Veränderung der Spannung im weiteren distalen Verlauf des Nervs abgeleitet. Aus dem Abstand zwischen Reiz- und Ableitelektrode sowie dem Beginn der registrierten Spannungsänderung wurde dann computergestützt die sensible Nervenleitgeschwindigkeit berechnet. Die maximale Amplitude wurde ebenfalls durch Erhöhung der Stromstärke bestimmt.

3.3.3. Normwerte

Alle Messergebnisse wurden mit den folgenden im EMG Labor der Neurologischen Universitätsklinik Essen etablierten Normwertgrenzen verglichen:

Nerv	Leitgeschwindigkeit	Amplitude	F-Wellen-Latenz (größenabhängig) 145 – 160 cm
N. tibialis	40,6 m/s	5,0 mV	
< 160 cm			47,3 – 54,5 ms
< 175 cm			50,6 – 58,0 ms
< 190 cm			55,4 – 63,6 ms
N. suralis	40,6 m/s	10 µV	
N. peroneus	41,7 m/s	4,0 mV	
< 160 cm			46,3 – 52,7 ms
< 175 cm			49,3 – 56,9 ms
< 190 cm			52,8 – 61,2 ms

Tab. 1: Elektroneurographie; Normwerte der Neurologischen Universitätsklinik Essen

3.4. Somatosensibel Evozierte Potentiale (SSEP)

Nach distaler Reizung des N. tibialis bzw. des N. medianus wurde bei allen Patienten Latenz und Amplitude der Reizantwort über dem primär sensorischen Kortex gemessen.

3.4.1. Stimulation und Ableitung

Mittels Serienstimulation wurden der N. medianus am Handgelenk und der N. tibialis dorsal des Innenknöchels gereizt.

Die Reizableitung erfolgte über zwei Nadelelektroden, die nach dem 10-20-System der EEG-Ableitung über den entsprechenden Arealen angebracht wurden (Arm: kontralateraler sensibler Kortex; Ableitelektrode 5 cm posterior von Cz und 7 cm lateral der Mittellinie, Referenzelektrode etwa 7 cm lateral

von Fz; Bein: Ableitelektrode 2 cm posterior von Cz, Referenzelektrode über Fz). Die verwendete Reizstärke lag um etwa 4 mA über der motorischen Schwelle. Die Reizantworten von 80 – 120 aufeinander folgenden Serienreizen wurden gemittelt. Bei Medianusstimulation wurde die Latenz des ersten negativen Peaks (N20) und des folgenden positiven Peaks (P25), bei Tibialisstimulation die Latenz des ersten positiven Peaks (P40) und des folgenden negativen Peaks (N50) bestimmt. Außerdem erfolgte eine Ausmessung der N-P-peak-to-peak-Amplitude.

3.4.2. Normwerte

Alle Messergebnisse wurden mit den in der Neurologischen Universitätsklinik Essen etablierten Normwertgrenzen verglichen (Tab. 2):

Nerv	Latenz		Amplitude
	P 40	N 50	
N. tibialis			
Mittelwert	41,4 m/s	49,5	Maximal 50%
< 150 cm	> 44,6 m/s		Seitenunterschied
< 160 cm	> 46,2 m/s		
< 170 cm	> 47,7 m/s		
< 180 cm	> 49,1 m/s		
< 190 cm	> 50,6 m/s		
> 190 cm	> 52,3 m/s		
N. medianus	N 20	P 25	
(größen- unabhängig)	20,0 m/s	26,0 m/s	Maximal 50%
			Seitenunterschied

Tab. 2: Somatosensibel evozierte Potentiale; Normwerte der Neurologischen Universitätsklinik Essen

3.5. Nozizeptive Potentiale

In der neurologischen Universitätsklinik Essen wurde vor kurzer Zeit eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, gering myelinisierte A δ -Fasern selektiv zu stimulieren (Katsarava 2006).

Hierzu erfolgt die Reizung durch eine neu entwickelte Oberflächenelektrode, die im Gegensatz zu herkömmlichen Stimulationselektroden durch ihr konzentrisches Design und ihren geringen Abstand zwischen Kathode und Anode bereits bei niedrigen Stromstärken eine hohe Stromdichte erzeugt.

Zunächst wurde diese Oberflächenelektrode im Trigeminiusbereich zur Ableitung des Blinkreflexes eingesetzt. Durch eine Lidocainapplikation, und damit Ausschaltung der oberflächlichen nozizeptiven Fasern, konnte hierbei der Blinkreflex vollständig unterdrückt werden und so die nozizeptive Spezifität der Oberflächenelektrode gezeigt werden (Kaube et al. 2000).

Dem Prinzip der Evozierten Potentiale folgend, leiteten die Autoren außerdem über dem Vertex (Cz gemäß dem internationalen 10-20-System der EEG-Ableitung) nozizeptive Potentiale ab (Katsarava et al. 2006). Die Stimulation erfolgte hierbei im Bereich der distalen Extremitäten (2. Phalanx von Finger und Zehen). Eingesetzt wurde die Methode zur Diagnose von Neuropathien der A δ -Fasern, beispielsweise bei Patienten mit HIV assoziierter Polyneuropathie (Obermann et al. 2008). Hierbei korrelierten die gemessenen Latenzen und Amplituden der kortikalen Potentiale in hohem Maße mit der intraepidermalen Nervenfaserdichte. Die Methode wies somit eine hohe Sensitivität zur Diagnose von Small Fiber Polyneuropathien auf, was von den Autoren damit begründet wurde, dass zum einen gezielt die bei einer HIV assoziierten Polyneuropathie frühzeitig betroffenen A δ -Fasern untersucht werden können und zum anderen im Vergleich zur herkömmlichen Neurographie der Reizort sehr weit distal liegt.

Da bei diesem Untersuchungsverfahren jedoch die Reizweiterleitung sowohl über den peripheren Nerv als auch über die spinale Leitungsbahn erfolgt, kann

eine Leitungsverzögerung nur dann korrekt dem peripheren Nervensystem zugeschrieben werden, wenn zuvor eine zentrale Leitungsverzögerung ausgeschlossen wurde.

3.5.1. Stimulationselektrode

Die Stimulation erfolgt mittels einer planaren konzentrischen Oberflächenelektrode nach Kaube und Katsarava (Katsarava et al. 2006) (s. Abb. 1, Kapitel 1.7.5.). Während eine Standardstimulationselektrode zwei Stimulationsoberflächen mit einem Durchmesser von 5 mm bei einem Abstand von 25 mm aufweist (Medelec, UK), besteht diese Elektrode aus einer punktförmigen zentralen Kathode mit einem Durchmesser von 0,5 mm, einer Isolationseinlage mit 5 mm Durchmesser und einem äußeren Anodenring. So wird eine Stimulationsfläche von 19,6 mm² abgedeckt (Katsarava et al. 2006).

3.5.2. Stimulationsparadigma

Zur Standardisierung sollte beitragen, dass alle Patienten und Kontrollpersonen gebeten wurden, sich in komfortabler Lage in einem Armsessel zu entspannen, die Augen zu schließen, sich möglichst während eines Stimulationsblockes nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Es wurde darauf geachtet, dass die Raumtemperatur im Untersuchungslabor weitestgehend konstant war.

Die Stimulation erfolgte jeweils am rechten Arm und am rechten Bein. Es wurde eine simultane Stimulation mit zwei eng nebeneinander angeordneten Elektroden durchgeführt. Die Elektroden wurden dorsal an der 2. Phalanx des Zeige- und Mittelfingers und der 2. Phalanx des 2. und 3. Zehs angebracht.

Zuerst wurde die individuelle Schmerzschwelle durch je eine ansteigende und eine absteigende Stimulationssequenz mit Veränderung der Stromstärke in 0,1 mA-Schritten ermittelt. Die nachfolgende Stimulation in den Messserien erfolgte mit der doppelten Schmerzschwellenintensität. Um eine Miterregung der tiefer liegenden A β -Fasern zu vermeiden, wurde die obere Stimulationsgrenze bei 2,4 mA angesetzt.

Es wurde eine Reizserie von 15 Dreifachpulsen appliziert, mit einer Pulsdauer von 0,5 ms, einem Zwischenpulsintervall von 5 ms und einem pseudorandomisierten Interstimulusintervall zwischen 15 und 17 Sekunden. Durch dieses Stimulationsparadigma sollten die Effekte der zeitlichen und räumlichen Summation genutzt werden.

3.5.3. Ableitung

Die Ableitung der nozizeptiven Potentiale erfolgte über dem Vertex (Cz gemäß dem internationalen 10-20-System der EEG-Ableitung) mittels einer sterilen Nadelelektrode. Als Referenzelektrode diente eine am rechten Ohr läppchen (A2) fixierte Oberflächenelektrode. Zusätzlich wurden 2 Oberflächenelektroden supra- und infraorbital am rechten Auge platziert. Diese ermöglichten parallel zur Aufzeichnung der nozizeptiven Potentiale während der Messserie die Ableitung eines Elektrookulogramms mit Identifizierung von Augenbewegungsartefakten in den evozierten Potentialen. Als EEG-Aufzeichnungsgerät und Mittelwertrechner wurde der Signal Averager 1401plus von Cambridge Electronic Design, UK, verwendet. Er weist folgende technische Daten auf: Verstärkung: x 5000; Bandbreite: 1 Hz- 1 kHz; Digitalisierungsabtastrfrequenz: 2.5 kHz; Abtastdauer: 400 ms

3.5.4. Auswertung

Um eine Kontaminierung des genuinen evozierten Potentials mit Schreckreaktionen der untersuchten Person zu vermeiden, wurde vor Beginn der Messserie ein Reiz appliziert, dessen kortikales Antwortsignal nicht berücksichtigt wurde. Die nachfolgenden 15 Antwortsignale der Messserie wurden gemittelt. Von dieser gemittelten Antwort wurden die N-Latenz, also der größte negative Peak, und die P-Latenz, das heißt der darauf folgende größte positive Peak, bestimmt. Außerdem erfolgte eine Ausmessung der N-P-peak-to-peak-Amplitude.

Die Auswertung erfolgte PC-basiert mit handelsüblicher Software (Matlab 5.1, MathWorks, Natick, Massachusetts, USA).

Die Messergebnisse der Patientengruppe wurden mit den Werten der alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollgruppe verglichen.

3.6. Statistik

Falls nicht anders angegeben, werden Daten dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Die statistische Analysesoftware SPSS wurde benutzt, um statistische Signifikanz zu bestimmen (SPSS für Windows, Version 14, SPSS, Chicago, IL).

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika der Patienten- und Kontrollgruppe

Die Charakteristika der Patienten- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In der Untergruppe der Patienten, die in die Analyse der nozizeptiven Potentiale eingeschlossen wurden, befanden sich 21 Personen. Mit einem mittleren EDSS von 1,95 ($\pm 1,12$) und einer mittleren Erkrankungsdauer von 9,6 Jahren ($\pm 6,4$) war diese Untergruppe insgesamt weniger stark von der Erkrankung betroffen als die Gesamtgruppe.

Bei den Kontrollprobanden handelte es sich um 21 gesunde Personen, die zur Untergruppe der mittels nozizeptiven Potentialen untersuchten Patienten alters- und geschlechtsgematcht war.

	Patientengruppe		Kontrollgruppe
	Insgesamt	Untergruppe der Patienten, bei denen PREP gemessen wurden	
n	54	21	21
Geschlecht (%)			
männlich	11 (20,4)	3 (14,3)	3 (14,3)
weiblich	43 (79,6)	18 (85,7)	18 (85,7)
Alter	40,2 ± 9,3	39,6 ± 8,2	39,4 ± 11,1
Krankheitsverlauf (%)			
RR	43 (79,6)	18 (85,7)	
SP	11 (20,4)	3 (14,3)	
Krankheitsdauer in Jahren ± SD	12,1 ± 7,9	9,6 ± 6,4	
Schubrate* ± SD	0,96 ± 1,09	0,52 ± 0,51	
EDSS ± SD	2,58 ± 1,22	1,95 ± 1,12	
Krankheitsmodifizierende Therapie zum Zeitpunkt der Studie			
Interferone	16	7	
Glatiramerazetat	5	1	
Natalizumab	6	2	
Mitoxantron	1	1	
Keine	23	10	
Andere ^o	3	0	

RR: schubförmig; SC: sekundär chronisch; EDSS: expanded disability status scale nach Kurtzke (Kurtzke 1983); SD: Standardabweichung

* Anzahl der Schübe in den 12 Monaten, die der Studie vorausgingen, nur bei schubförmigem Verlauf

^o1 Patient Rituximab, 2 Patienten nahmen an unterschiedlichen placebokontrollierten doppelblinden Studien teil: je ein Patient mit Cladribin und ein Patient mit Fingertagrat

Tab. 3: Charakteristika von Patienten- und Kontrollgruppe

4.2. Anamnese und Untersuchungsbefund

Die Mehrzahl der Patienten (94,7%) gab ein oder mehr Symptome an, die auf eine Polyneuropathie hinweisen können. Am häufigsten wurden Hypästhesien (52,6%) genannt, gefolgt von Kribbelparästhesien (47,4%). Bei den motorischen Symptomen stand die Muskelschwäche im Vordergrund (43,9%). Häufigster Befund im neurologischen Untersuchungsbefund war ein vermindertes Vibrationsempfinden (54,4%).

4.3. Elektrophysiologische Messwerte

4.3.1. Neurographie

Insgesamt 16 Patienten (29.6%) wichen bei einer oder mehreren Messungen von den zugrunde gelegten Normwerten ab. Am häufigsten fand sich eine herabgesetzte Amplitude ($< 4,0$ mV) des motorischen Summenaktionspotentials (MSAP) des N. peroneus ($n=10$; 18,5%). Bei 4 Patienten (7,4%) lag die Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus unter dem Grenzwert von 41,7 m/s. Bei 2 Patienten (3,7%) fand sich ein reduziertes MSAP ($< 5,0$ mV) des N. tibialis, bei 3 Patienten (5,6%) eine herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit des N. tibialis ($< 40,6$ m/s). Bei einem Patienten (1,9%) lag die Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis unterhalb des Normbereiches, bei drei Patienten (5,6%) die Amplitude des N. suralis. Elektrophysiologische Auffälligkeiten konnten bei insgesamt 23 von 162 untersuchten Nerven gefunden werden (14,2%). Die Verteilungen der Messwerte sind in Abbildung 3. a-c dargestellt.

N. tibialis

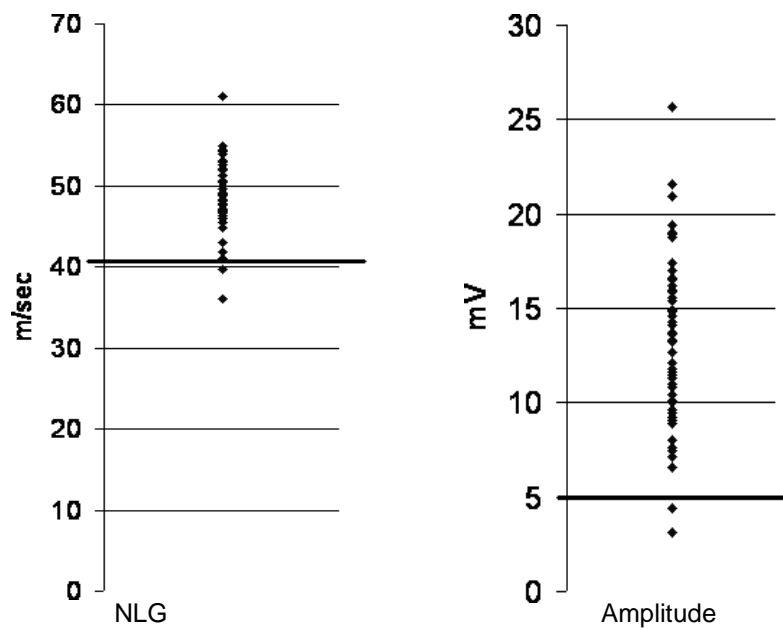


Abb. 3a: N. tibialis: Messwertverteilung. Die dickgedruckte horizontale Linie repräsentiert den unteren Normwert.

N. peroneus

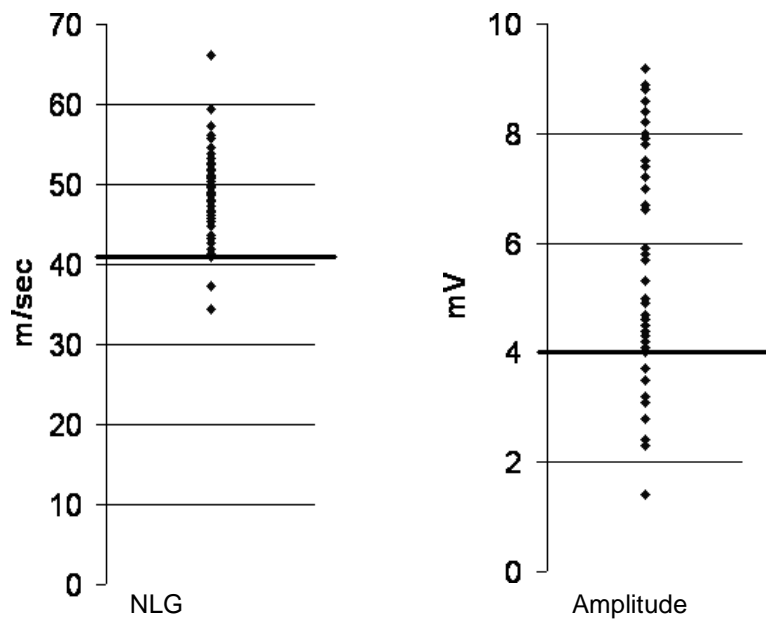


Abb. 3b: N. peroneus: Messwertverteilung. Die dickgedruckte horizontale Linie repräsentiert den unteren Normwert.

N. suralis

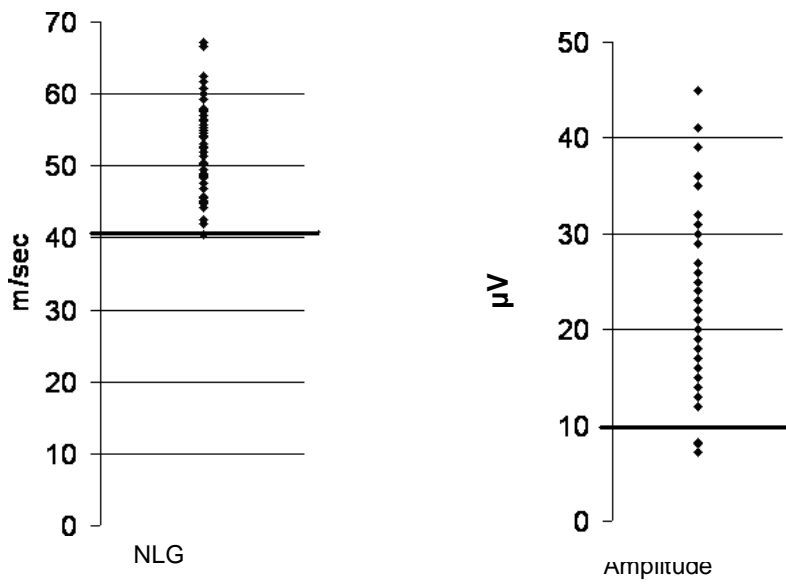


Abb. 3c: N. suralis: Messwertverteilung. Die dickgedruckte horizontale Linie repräsentiert den unteren Normwert.

Wie in den Abbildungen 3.a- 3.c dargestellt, unterschritten die pathologischen Messwerte mit Ausnahme der Amplitude des N. peroneus die jeweiligen Normbereiche nur gering. Die durchschnittlichen Abweichungen der pathologischen Werte vom Referenzbereich sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Nerv	Referenzwert	Anzahl der abweichenden Patienten	Durchschnittliche Abweichung	Durchschnittliche Abweichung in Prozent vom Normwert
N. tibialis				
NLG	40,6 m/s	3	2 m/s	4,9%
Amplitude	5 mV	2	1,3 mV	26,0%
N. peroneus				
NLG	41,7 m/s	4	3,1 m/s	7,4%
Amplitude	4 mV	10	2,7 mV	27,0%
N. suralis				
NLG	40,6 m/s	1	0,2 m/s	0,5%
Amplitude	10 μ V	3	2,2 μ V	22,0%

Tab. 4: Von den Normwerten abweichende Patienten

4.3.2. Patienten mit β -Interferontherapie

Insgesamt 39 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Studie oder zu einem früheren Zeitpunkt mit β -Interferonen behandelt. Nervenleitgeschwindigkeiten und Amplituden der Standardneurographie unterschieden sich nicht zwischen den mit Interferonen behandelten und den behandlungsnaiven Patienten.

	Patienten mit IFN-Behandlung	Patienten ohne IFN-Behandlung
Anzahl	39	18
Alter	39.2 \pm 9.1	40.7 \pm 9.5
NLG N. tibialis (m/sec)	49.0 \pm 3.8	48.9 \pm 4.3
	Nicht signifikant	
NLG N. peroneus (m/sec)	49.7 \pm 3.9	48.6 \pm 5.6
	Nicht signifikant	
NLG N. suralis (m/sec)	52.1 \pm 6.5	52.9 \pm 6.2
	Nicht signifikant	
Ampl. N. tibialis (mV)	11.0 \pm 3.4	13.8 \pm 4.6
	Nicht signifikant	
Ampl. N. peroneus (mV)	5.3 \pm 2.0	5.4 \pm 2.0
	Nicht signifikant	
Ampl. N. suralis (μ V)	22.3 \pm 8.0	21.8 \pm 8.5
	Nicht signifikant	

Tabl. 5: Vergleich der Standardneurographiedaten zwischen den Patienten mit und ohne Interferontherapie

4.3.3. Schmerzevozierte Potentiale

N-Latenzen und Amplituden der MS- Patientengruppe unterschieden sich nicht von den Werten einer alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe (s. Tab. 6)

	MS Patienten	Kontrollprobanden
Anzahl	21	21
N-lat. rechter Arm (ms)	141.88 ± 15.18	146.68 ± 11.98
	Nicht signifikant	
N-lat. rechtes Bein (ms)	173.86 ± 18.64	178.02 ± 16.69
	Nicht signifikant	
NP amp. rechter Arm (µV)	34.77 ± 15.22	27.58 ± 10.74
	Nicht signifikant	
NP amp. rechtes Bein (µV)	23.62 ± 9.44	24.70 ± 8.84
	Nicht signifikant	

N-lat.: N-Latenz; Zeitspanne bis zur ersten Positivität in ms

NP amp.: NP-Amplitude; Amplitude zwischen erster Positivität und erster Negativität in µV

Tab. 6: Latenzen und Amplituden der nozizeptiven Potentiale von MS Patienten und Kontrollprobanden

5. Diskussion

MS wird allgemein als demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems betrachtet. Histologische und elektrophysiologische Vorarbeiten weisen jedoch auf eine mögliche Beteiligung des peripheren Nervensystems hin (Hasson 1958, Schoene 1977, Pollock 1977, Boerio 2007, Vogt 2009).

Die vorliegende Studie zeigte bei 29% aller untersuchten MS Patienten eine oder mehr Auffälligkeiten in der Routineneurographie. Bei 7,4% aller Patienten konnten mehr als zwei Auffälligkeiten nachgewiesen werden. Sowohl verminderte Nervenleitgeschwindigkeiten als auch reduzierte Amplituden des MSAP bzw. des SNAP lagen vor, wobei Amplitudenreduktionen häufiger auftraten als Verminderungen der Nervenleitgeschwindigkeit. Insgesamt lagen sämtliche Abweichungen nur wenig unterhalb der jeweiligen Referenzbereiche.

Hinweise auf eine Small Fiber Affektion lagen nicht vor.

5.1. Standardelektrophysiologie

5.1.1. Vergleich der Messergebnisse mit Vorstudien

Wie in vorherigen standardelektrophysiologischen Studien konnten in der vorliegenden Studie bei Patienten, bei denen keine klinischen Anzeichen für eine Polyneuropathie vorlagen, pathologische Messergebnisse in der Standardneurographie erhoben werden. Die Häufigkeiten der pathologischen Ergebnisse weichen zwischen den Studien jedoch deutlich voneinander ab (s. Tab. 7).

	Ergebnisse der vorliegenden Studie	Pogorzelski et al. 2004	Sarova-Pinhas et al. 1995
n	54	70	22
Patienten mit pathologischen Messergebnissen in Prozent	29,6	74,2	45,5
N. tibialis			
NLG (m/sec)	48,9 ± 4,2	47,9 ± 6,7	45,7 ± 3,2
Amplitude (mV)	13,0 ± 4,5	10,9 ± 4,2	5,6 ± 1,8
N. peroneus			
NLG (m/sec)	48,9 ± 5,2	50,8 ± 4,5	48,4 ± 5,2
Amplitude (mV)	5,4 ± 2,0	5,3 ± 2,1	5,1 ± 2,0
N. suralis			
NLG (m/sec)	52,9 ± 6,2	49,2 ± 4,46	51,8 ± 3,7
Amplitude (µV)	21,9 ± 8,3	11,0 ± 3,4	20,1 ± 4,6

Tab. 7: Vergleich elektrophysiologischer Vorstudien

In der vorliegenden Untersuchung wurde insgesamt 8-mal (entspricht 4,9% aller Messungen) eine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit gemessen (3x N. tibialis, 4x N. peroneus, 1x N. suralis) und 15-mal (entspricht 9,3% aller Messungen) eine reduzierte Amplitude des SNAP bzw. MSAP (2x N. tibialis, 10x N. peroneus, 3 x N. suralis). Auffällig war darüber hinaus, dass die Amplituden durchschnittlich deutlicher von den Normwerten abwichen als die Nervenleitgeschwindigkeiten: Die pathologischen Amplituden lagen

durchschnittlich 22 – 26% unterhalb der Normwerte, die Nervenleitgeschwindigkeiten 0,5 – 7,4%.

Eine neue elektrophysiologische Arbeit von Vogt et al. aus dem Jahr 2009 zeigte eine Amplitudenreduktion des Muskelsummenaktionspotentials bei MS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Zu einer Amplitudenreduktion kommt es zum einen durch eine herabgesetzte Anzahl intakter Neurone, beispielsweise bei einer axonalen Polyneuropathie. Zum anderen kann eine Amplitudenminderung jedoch auch Zeichen einer zeitlichen Dispersion sein. Im Rahmen von Demyelinisierungen, die nur einen Teil der Axone eines Nervs betreffen, ist die temporale Dispersion und damit die Amplitudenreduktion ein deutlich sensitiverer Befund als die Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit (3.3.). Allerdings ist die Beurteilung der Amplitudengröße deutlich störanfälliger als die Nervenleitgeschwindigkeit, beispielsweise durch Atrophie des Zielmuskels.

Bei den hier erhobenen Untersuchungsbefunden ist somit nicht ausgeschlossen, dass es sich um Schwankungen der Messergebnisse nahe den Referenzbereichen ohne pathologische Bedeutung handelt. Kurzstreckige Demyelinisierungen oder geringfügige axonale Schädigungen sind jedoch prinzipiell mit diesen Untersuchungsergebnissen kompatibel.

5.1.2. Beurteilung der Messergebnisse vor dem Hintergrund theoretischer Überlegungen zum zentralen und peripheren Nervensystem

Bei den pathologischen Mustern I-III der Multiplen Sklerose spielt eine Autoimmunreaktion mit antigenspezifischer Aktivierung zytotoxischer CD-8 positiver T-Zellen, CD-4 positiver T-Helferzellen und (bei Muster II) B-Zellen eine Rolle (1.2.1./1.2.2). Bisher ist kein spezifisches Autoantigen bekannt; man geht jedoch davon aus, dass eine Autoimmunreaktion gegen oberflächliche Myelinproteine vorliegt. Die Mehrzahl der Myelinproteine ist sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem nachweisbar (1.4.1), so dass

eine gleichzeitige Autoimmunreaktion gegen dasselbe Myelinoberflächenprotein im zentralen wie im peripheren Nervensystem denkbar ist.

Grundvoraussetzung einer Autoimmunreaktion im Nervensystem ist der Übertritt von aktivierten Immunzellen aus der Peripherie (Blut) über die Blut-Hirn bzw. Blut-Nerv-Schranke ins Zielgewebe (ZNS oder PNS). Zahlreiche Oberflächenproteine, Transportproteine und Enzyme der Blut-Hirn-Schranke sind auch auf der Blut-Nerv-Schranke nachweisbar, beispielsweise das Glucosetransportprotein GLUT-1 (Allt und Lawrenson 2000). Andere, beispielsweise das Oberflächenprotein γ -Glutamyl Transpeptidase, kommen im peripheren Nervensystem nicht vor.

Die genauen Mechanismen, die zur Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke bei MS bzw. der Blut-Nerv-Schranke bei CIDP führen, sind bisher nicht vollständig bekannt (Minagar und Alexander 2003). Es wurde die These aufgestellt, dass es im Rahmen der MS parallel zur Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke durch dieselben Mechanismen auch zu einer Funktionsstörung der Blut-Nerv-Schranke kommen kann (Boërio et al. 2007). Unterschiedliche Proteinverteilungen im ZNS und PNS könnten hierbei zu klinisch relevanten Schäden im ZNS und subklinischen elektrophysiologischen Auffälligkeiten im PNS führen (Boërio et al. 2007).

5.1.3 Beurteilung der Messergebnisse vor dem Hintergrund histopathologischer Studien und Repolarisationsstudien

Die Nervenleitgeschwindigkeit ist nur dann reduziert, wenn die Mehrzahl der Axone über eine längere Strecke demyelinisiert ist.

Histopathologische Arbeiten bei MS und EAE (s. Kapitel 1.5.3.) haben gezeigt, dass bei Patienten ohne klinische Hinweise auf eine Störung des peripheren Nervensystems einzelne internodale oder paranodale Abschnitte der Axone demyelinisiert sind. Solche kurzstreckigen Demyelinisierungen führen je nach Anzahl der demyelinisierten Abschnitte eines Axons zu einer Reduktion der

Nervenleitgeschwindigkeit im Bereich weniger Millisekunden (s. 1.5.1.1.) und, da nicht alle Axone gleichermaßen betroffen sind, zu einer temporalen Dispersion und damit zu einer Erniedrigung der SNAP/MSAP Amplituden. Somit ist also zu erwarten, dass Nervenleitgeschwindigkeit und Amplitudengröße bei betroffenen Patienten im unteren Normbereich oder leicht unterhalb des Normbereichs liegen.

Das Bild, das sich bei elektrophysiologischen Repolarisationsstudien bei MS abzeichnet, ist wesentlich einheitlicher als das der Standardelektrophysiologie. Übereinstimmend berichteten die Autoren von einer herabgesetzten Supernormalität und einer verlängerten relativen Refraktärperiode (1.5.2.). Hierbei war sowohl die Supernormalität herabgesetzt, ein Parameter für eine paranodale Demyelinisierung, als auch die RRP verlängert, was als Anzeichen eines (sekundären?) axonalen Schadens mit gestörtem Ruhepotential angesehen wird.

Diese Studienergebnisse lassen sich somit gut vereinbaren mit den oben beschriebenen histopathologischen Arbeiten (1.5.3.).

Kritisch muss somit angemerkt werden, dass die Methodik der Standardneurographie bei den vermuteten paranodalen, kurzstreckigen Demyelinisierungen des peripheren Nervs nicht sensitiv genug ist. Die in dieser Studie erhobenen Messergebnisse sind mit ihren eher geringfügigen Unterschreitungen der Normwerte jedoch möglicherweise hinweisend auf eine leichtgradige Schädigung des peripheren Nervensystems im Rahmen der MS. Auch die divergenten Ergebnisse der Vorstudien (s. Tabelle) lassen sich gut erklären: Während hochgradige Veränderungen selten übersehen werden, können geringfügigere Veränderungen abhängig von den Normwerten des jeweiligen Labors und der Bewertung des Untersuchers als pathologisch oder als nicht pathologisch eingestuft werden.

5.1.4 Limitationen der Studie

Mit Ausnahme von Einzelfällen mit einer Koexistenz von CIDP und MS sind die Veränderungen des peripheren Nervensystems bei MS sowohl in histopathologischen als auch in elektrophysiologischen Studien als gering eingestuft worden. Veränderungen in der Standardneurographie als relativ insensitive Methode sind erwartungsgemäß nur leicht ausgeprägt. Somit ist nicht auszuschließen, dass es sich bei den hier gefundenen pathologischen Werten um übliche Schwankungen nahe den Referenzbereichen handelt. Die Messergebnisse der Routineneurographie wurden lediglich mit den etablierten Normwerten des Labors verglichen, nicht mit einer alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe. Epidemiologische Daten über die Häufigkeit von pathologischen Ergebnissen der Standardneurographie in der Allgemeinbevölkerung liegen nicht vor. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich jedoch um jüngere Patienten ohne weitere zu Polyneuropathie disponierende Erkrankungen. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der allgemeinen Bevölkerung pathologische Messergebnisse in derselben Häufigkeit und Verteilung vorkommen.

In der vorliegenden Studie wurde eine relativ homogene Gruppe von 54 leicht betroffenen MS-Patienten untersucht. Insbesondere aufgrund der nur leichten Abweichungen von den Normwerten und der damit verbleibenden Messungenauigkeit sollte zur Bestätigung der erhobenen Daten eine größere Patientengruppe untersucht werden.

5.2 Polyneuropathien unter der Therapie mit Interferon- β

Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt oder in der Vergangenheit mit Interferon- β behandelt wurden, unterschieden sich in Bezug auf die untersuchten Parameter der Standardneurographie nicht von der Gesamtgruppe. Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Polyneuropathie

bei diesen behandelten Patienten lagen somit nicht vor, allerdings ist aufgrund der zu erwartenden Seltenheit die untersuchte Patientengruppe mit 39 Patienten und 15 Kontrollpatienten deutlich zu klein, um eine sichere Aussage treffen zu können.

Insgesamt finden sich in der Literatur 10 Fallberichte, bei denen das Auftreten einer Polyneuropathie in Zusammenhang mit einer Interferontherapie gesetzt wurde (1.6.; Ekstein et al. 2005: 6 Patienten, Pirko et al. 2003: 3 Patienten, Matuse et al. 2005: 1 Patient). Es handelt sich somit um eine seltene Beobachtung.

Auch wenn es in einigen Fällen einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und Polyneuropathie, bzw. Therapiewiederbeginn und Wiederbeginn der Polyneuropathie gab, ist zum jetzigen Zeitpunkt ein kausaler Zusammenhang nicht darstellbar (Kieseier et al. 2006). Möglicherweise handelt es sich unabhängig von der Therapie mit Interferon- β hierbei um ein gemeinsames Auftreten einer demyelinisierenden inflammatorischen Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems, wie sie wiederholt beschrieben worden ist (5.1.2.; Zéphir et al. 2008). Passend hierzu konnten lediglich bei 2 der 10 Patienten oligoklonale Banden im Liquor nachgewiesen werden, was ansonsten bei etwa 90% der MS Patienten der Fall ist.

5.3 Small Fiber

5.3.1. Diskussion der Messergebnisse

In der vorliegenden Studie erfolgte erstmalig eine elektrophysiologische Messung der A δ -Fasern bei MS. Die Latenzen der PREP unterschieden sich hierbei nicht von denen der alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe. Hinweise auf eine Small Fiber Polyneuropathie lagen nicht vor.

Im klinischen Alltag wird die Verdachtsdiagnose einer Small Fiber Polyneuropathie bei typischem klinischem Bild mit distal symmetrischen Brennschmerzen häufig gestellt. Die apparative Untermauerung der Diagnose

ist jedoch aufwendig (Laserevozierte Potentiale), unzuverlässig (QST, sympathische Hautreaktion) oder invasiv (Hautbiopsie) (1.7.2.).

Zahlreiche Ursachen der Small Fiber Polyneuropathie sind bekannt: Diabetes und gestörte Glucosetoleranz, Hypothyreose, Hyperlipidämie, Statintherapie, antiretrovirale Therapie, Bindegewebserkrankungen, Infektionserkrankungen und paraneoplastische Syndrome (Devigli et al. 2008, 1.7.3.). Aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten fehlen Angaben über die Häufigkeit von Small Fiber Polyneuropathien bei den oben genannten Erkrankungen.

Auch Autoimmunerkrankungen (SLE, Zöliakie, Rheumatoide Arthritis) sowie das Vorliegen von Anti-Sulfatid Antikörpern (Lacomis 2002) prädisponieren zu Small Fiber Polyneuropathien. Vor diesem Hintergrund ist denkbar, dass Small Fiber Polyneuropathien im Rahmen der Multiplen Sklerose als einer weiteren Autoimmunerkrankung auftreten, zumal insbesondere bei Muster II der Multiplen Sklerose Antikörper gegen Myelinbestandteile nachgewiesen werden können (1.2.2.).

Shefner et al. fanden bei 9 von 14 MS Patienten eine Reduktion der minimalen Nervenleitgeschwindigkeit, was der Nervenleitgeschwindigkeit der A δ -Fasern entspricht (Shefner et al. 1992, Shefner et al. 1991). Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden. Ein möglicher Grund dafür ist die schlechte Vergleichbarkeit der Methoden: In der vorliegenden Studie wurde über eine deutlich längere Distanz von der distalen Nervenendigung bis zum Thalamus gemessen. Ein weiterer Grund könnte die heterogene Patientenpopulation sein: Shefner macht keine Angaben über den EDSS der Patienten oder das Vorliegen von spinalen Läsionen.

5.3.2. Limitationen der Studie

Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist in erster Linie dadurch eingeschränkt, dass eine Messung nur bei den Patienten erfolgen konnte, bei denen mittels SSEP oder spinalem MRT keine spinalen MS-Läsionen nachgewiesen werden konnten. Spinale Läsionen sowie Läsionen im Thalamus können zu einer

zentralen Latenzverzögerung oder Leitungsblockade führen, die methodisch nicht von einer peripheren Störung zu unterscheiden ist. Aus diesem Grund konnte die Messung der PREP nur an einer kleinen Gruppe von 21 Patienten erfolgen.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse sprechen gegen eine subklinische Beteiligung der A δ -Fasern im Sinne einer Small Fiber Polyneuropathie. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen kann dies insbesondere bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf jedoch nicht ausgeschlossen werden. Für eine abschließende Beantwortung der Forschungsfrage wäre die zusätzliche Durchführung von Hautbiopsien notwendig. Dies erscheint jedoch aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

6. Zusammenfassung

Fragestellung:

Gibt es eine subklinische Beteiligung des peripheren Nervensystems bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) i) im Bereich der schnell leitenden A α - und β -Fasern und/oder ii) im Bereich der langsam leitenden A δ -Fasern?

Hintergrund:

Während die Standardneurographie bei Patienten mit MS in der Vergangenheit widersprüchliche Ergebnisse zeigte, konnten in elektrophysiologischen Repolarisationsstudien und histopathologischen Studien Hinweise auf eine subklinische Beteiligung des peripheren Nervensystems bei MS gefunden werden. Small Fiber Polyneuropathien sind in Kombination mit zahlreichen Autoimmunerkrankungen beschrieben, bei MS Patienten bisher jedoch nicht untersucht worden.

Patienten und Methoden:

Zur Diagnose von Neuropathien der A α - und β -Fasern erfolgte bei 54 Patienten (43 mit schubförmigem, 11 mit sekundär progredientem Verlauf) eine Standardneurographie der Nn. tibiales, peronei und surales. Die A δ -Fasern wurden bei 21 Patienten und 21 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollprobanden mittels schmerzevozierter Potentiale (PREP) untersucht.

Ergebnisse:

Bei 29,6% (n=16) der untersuchten Patienten und 14,2% (n=23) aller untersuchten Nerven wurden ein oder mehrere pathologische Ergebnisse in der Standardneurographie gefunden. Die Messergebnisse der PREP unterschieden sich nicht zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

Diskussion:

Die gefundenen geringen Normwertabweichungen in der Standardneurographie sprechen in Kombination mit den elektrophysiologischen und histopathologischen Vorstudien für eine subklinische Beteiligung des peripheren Nervensystems bei MS. Anzeichen für eine Small Fiber Polyneuropathie lagen nicht vor.

7. Literaturverzeichnis

1. Adamovic, T., Riou, E.M., Bernard, G., Vanasse, M., Décarie, J.C., Poulin, C., Gauvin, F. (2008): Acute combined central and peripheral nervous system demyelination in children. *Ped. Neurol.* 39, 307-316
2. Allt, G., Lawrenson, J.G. (2000): The blood-nerve barrier: enzymes, transporters and receptors – a comparison with the blood-brain barrier. *Brain res. bull.*, 52, 1-12
3. Anlar, O., Tombul, T., Kisli, M. (2003): Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 43, 349-351
4. Antonini, G., Millefiorini, E., Borsellino, G., Morino, S., Rasura, M., Pozzilli, C. (1995): Subclinical Peripheral Nervous System Involvement in Multiple Sclerosis. *Muscle Nerve* 18, 1216-1217.
5. Barrett, E.F., Barrett, J.N. (1982): Intracellular recording from vertebrate myelinated axons: mechanisms of the depolarizing afterpotential. *J. Physiol.* 323, 117-144
6. Baumann, N., Pham-Dinh, D. (2001): Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol. Rev.* 81, 871-927
7. Bischoff, C., Schulte-Mattler, W.J., Conrad, B. (2005): Vorgehensweise und Befundinterpretation bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen. In: Bischoff, C., Schulte-Mattler, W.J., Conrad, B. (Eds.): *Das EMG-Buch. 2. Aufl. S. 27-40. Stuttgart, New York: Thieme*
8. Boërio, D., Créange, A., Hogrel, J.Y., Lefaucheur, J.P. (2007): Alteration of motor nerve recovery cycle in Multiple Sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1753-1758
9. Bosboom, W.M.J., van den Berg, L.H., Franssen, H., Giesbergen, P.C.L.M., Flach, H.Z., van Putten, A.M., Veldman, H., Wokke, J.H.J. (2001): Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 124, 2427-2438
10. Brannagan, T.H., Hays, A.P., Chin, S.S., Sander, H.W., Chin, R.L., Magda, P., Green, P.H.R., Latov, N. (2005): Small fibre neuropathy/neuronopathy associated with celiac disease. *Arch. Neurol.* 62, 1574-1578
11. Bril, V., Nyunt, M., Ngo, M. (2000): Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 23, 1427-1430
12. Brück, W., Stadelmann-Nessler, C., (2006): Pathologie und Pathophysiologie. In: Schmidt, R.M., Hoffmann, F.A., (Eds.): *Multiple*

Sklerose. 4. Aufl.; S. 33-42. München, Jena: Elsevier

13. Burke, D., Kiernan, N.C., Bostock, H. (2001): Review: Excitability of human axons. *Clin. Neurophysiol.* 112, 1575-1585
14. Caliandro, P., Stålberg, E., La Torre, G., Padua, L. (2007): Sensitivity of conventional motor nerve conduction examination in detecting patchy demyelination: A simulated model. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1577-1585
15. Canella, B., Raine, C.S. (1995): The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 37, 424-435
16. Chang, C.W., (1998): Evident trans-synaptic degeneration of motor neurons after stroke: a study of neuromuscular jitter by axonal microstimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 109, 199-202.
17. Charcot, J., (1868): Histologie de la sclerose en plaques. *Gaz. hop.* 41, 554–555.
18. Collins, M.P., Periquet-Collins, I. (2009): Nonsystemic vasculitic neuropathy: update on diagnosis, classification, pathogenesis and treatment. *Front. Neurol. Neurosci.* 26, 26-66
19. Collins, M.P., Periquet, M.I. (2008): Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. *Clin. Exp. Rheumatol.* 26, 118-130
20. Collins, W.F., Nulsen, F.E., Randt, C.T. (1960): Relation of peripheral nerve fibre size and sensation in man. *Arch. Neurol.* 3, 381-385
21. Conrad, B., Bechinger, D. (1969): Sensorische und Motorische Nervenleitgeschwindigkeit und Distale Motorische Latenz bei Multipler Sklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 212, 140-149
22. David, G., Modney, B., Scappaticci, K.A., Barrett, J.N., Barrett, E.F. (1995): Electrical and morphological factors influencing the depolarising after-potential in rat and lizard myelinated axons. *J. Physiol.* 489, 141-157
23. Denker, F. (1904): Zur Kasuistik der multiplen Herdsklerose des Gehirn und Rückenmarks. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 26, 233-247
24. De Stefano, N., Matthews, P.M., Fu, L., Narayanan, S., Stanley, J., Francis, G.S., Antel, J.P., Arnold, D.L. (1998): Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Brain*, 121, 1469-1477
25. Devigli, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., Broglio, L., Granieri, E., Lauria, G. (2008): The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 131, 1912-1925
26. Di Trapani, G., Carnevale, A., Cioffi, R.P., Massaro, A.R., Profice, P. (1996): Multiple Sclerosis associated with peripheral demyelinating

neuropathy. *Clin. Neuropathol.* 15, 135-138

27. Eisen, A., Paty, D., Hoirsch, M. (1982): Altered Supernormality in Multiple Sclerosis Peripheral Nerve. *Muscle Nerve* 5, 411-414
28. Ekstein, D., Linetsky, E., Abramsky, O., Karussis, D. (2005): Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with Multiple Sclerosis. *Neurology* 65, 456-458
29. England, J.D., Gronseth, G.S., Franklin, G., Miller, R.G., Asbury, A.K., Carter, G.T., Cohen, J.A., Fisher, M.A., Howard, J.F., Kinsella, L.J., Latov, N., Lewis, R.A., Low, P.A., Sumner, A.J. (2005): Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 64: 199-207
30. Falcone, M., Scalise, A., Minisci, C., Romito, D., Cancelli, I., Gigli, G.L. (2006): Spreading of Autoimmunity from central to peripheral myelin: two cases of clinical association between multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol. Sci.*, 27, 58-62
31. Feasby, T.E., Hahn, A.F., Koopmann, W.J., Lee, D.H. (1990): Central lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an MRI study. *Neurology* 40, 476-478
32. Franssen, H, Van der Berg, P.Y.K. (2006): Nerve conduction studies in polyneuropathy: practical physiology and patterns of abnormality. *Acta Neurol. Belg.* 106, 73-81
33. Garbern, J.Y., Cambi, F., Lewis, R., Shy, M., Sima, A., Kraft, G., Vallat, J.M., Bosch, E.P., Hodes, M.E., Dlouhy, S., Raskind, W., Bird, T., Macklin, W., Kamholz, J. (1999): Peripheral neuropathy caused by proteolipid protein gene mutations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 883, 351-365
34. Gondim, F.A.A., Brannagan, T.H., Sander, H.W., Chin, R.L., Latov, N. (2005): Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain* 128, 867-879
35. Góransson, L.G., Tjensvoll, A.B., Herigstad, A., Mellgren, S.I., Omdal, R. (2006): Small-diameter nerve fibre neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 63, 401-404
36. Hasson, J., Terry, R.D., Zimmerman, H.M. (1958): Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis. *Neurology* 8, 503-510
37. Herrmann, D.N., Griffin, J.W., Hauer, P., Cornblath, D.R., McArthur, J.C. (1999): Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 53, 1634-1640
38. Hirotani, M., Nakano, H., Ura, S., Yoshida, K., Nijno, M., Yabe, I., Sasaki,

- H. (2009): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Intern. Med.* 48, 373-375
39. Hoitsma, E., Marziniak, M., Faber, C.G., Reulen, J.P.H., Sommer, C., De Baets, M., Drent, M. (2002): Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 359, 2085-2086
40. Hopf, H.C., Eysholdt, M. (1978): Impaired Refractory Periods of Peripheral Sensory Nerves in Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.*, 4, 499-501
41. Hursh, J.B. (1939): Conduction velocity and diameter of nerve fibers. *Am. J. Physiol.* 127, 131-139
42. Jurewicz, A., Biddison, W.E., Antel, J.P., (1998): MHC-Class I-restricted lysis of human oligodendrocytes by myelin basic protein peptide-specific CD8 T lymphocytes. *J. Immunol.* 160, 3056-3059
43. Kaida, K., Kamakura, K., Masaki, T., Okano, M., Nagata, N., Inoue, K. (1997): Painful small fibre multifocal mononeuropathy and local myositis following influenza B infection. *J. Neurol. Sci.* 151, 103-106
44. Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H.C., Kaube, H., (2003): Abnormal habituation of nociceptive blink reflex in migraine – evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia* 23, 814-819
45. Katsarava, Z., Ayzenberg, I., Sack, F., Limmroth, V., Diener, H.C., Kaube, H., (2006): A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 46, 1511-1517
46. Kaube, H., Katsarava, Z., Käufer, T., Diener, H.C., Ellrich, J., (2000): A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin. Neurophysiol.* 111 413-416
47. Kieseier, B.C., Hartung, H.P., Ekstein, D., Abramsky, O. (2006): Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 66, 955
48. Koike, H., Sobue, G. (2006): Alcoholic neuropathy. *Curr. Opin. Neurol* 19, 481-486
49. Koles, Z.J., Rasminsky, M. (1972): A computer simulation of conduction in demyelinated nerve fibres. *J. Physiol.* 227, 351-364
50. Kornek, B., Storch, M.K., Weissert, R., Wallerstroem, E., Stefferl, A., Olsson, T., Linington, C., Schmidbauer, M., Lassmann, H. (2000) Multiple Sclerosis and Chronic Autoimmune Encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions. *Am. J. Pathol.* 157, 267-276

51. Kurtzke, J.F., (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444- 1452
52. Lacomis, D. (2002): Small fiber polyneuropathy. *Muscle Nerve* 26, 173-188
53. Lawson, S.N. (2002): Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C- A δ - or α/β -fibers; *Exp. Physiol.* 87, 239-244
54. Lee, P.C., Cohen, B.A., Walczak, T., Jubelt, B. (1991): Peripheral Nervous System Involvement in Multiple Sclerosis. *Neurology* 41, 457-460
55. Lennon, V.A., Wingerchuck, D.M., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Fujihara, K., Nakashima, I., Weinshenker, G.B., (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from Multiple Sclerosis. *Lancet* 364, 2106-2112
56. Linington, C., Bradl, M., Lassmann, H., Brunner, C., Vass, K., (1988) Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am. J.Pathol.* 130, 443-454
57. Lhermitte, J., Bollack, J., Nikolas, M. (1924): Les douleurs à type de décharge électriques consecutives à la flexion céphalique dans la sclérose en plaques: un cas de forme sensitive de la sclérose multiple. *Rev. Neurol.* 2, 56-62
58. Lublin, F.D., Reingold, S.C. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 46, 907-911
59. Lucchinetti, C.F., Brück, W., Rodriguez, M., Lassmann, H. Distinct patterns of Multiple Sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathol.* 6, 259-274
60. Lucchinetti, C.F., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., Lassmann, H. (2000): Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 47, 707-717
61. Madrid, R.E., Wiśniewski, H.M. (1978): Peripheral nervous system pathology in relapsing experimental allergic encephalomyelitis. *J.Neurocytol.* 7, 265-282
62. Marburg, O. (1906): Die sogenannte akute Multiple Sklerose. *Jahrb. Psychiatrie* 27, 211-312
63. Martin, R., McFarland, H.F., (1995): Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 32, 121-182
64. Matsuda, M., Ikeda, S.I., Sakurai, S., Nezu, A., Yanagisawa, N., Inuzuka,

- T. (1996): Hypertrophic neuritis due to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a post-mortem pathological study. *Muscle Nerve* 19, 163-169
65. Matusse, D., Hirofumi, O., Tashiro, K., Nomura, T., Murai, H., Taniwaki, T., Kira, J. (2005): Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy during interferon- β -1b therapy in a patient with childhood onset multiple sclerosis. *Intern. Med.* 44, 68-72
66. McLeod, J.G. (1992): Invited review: autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 15, 3-13
67. Mendel, J.R., Kolkin, S., Kissel, J.T., Weiss, K.L., Chakeres, D.W., Rammohan, K.W. (1987): Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 37, 1291-1294
68. Minnagar, A., Alexander, J.S. (2003): Blood-brain barrier disruption in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler.* 9, 540-549
69. Moll, C., Bronemann, A., (2004): Pathologie des peripheren Nervensystems. *In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U. (Eds.): Pathologie. 3. Aufl.; S.335-341. München, Jena: Elsevier*
70. Mori, K., Iijima, M., Koike, H., Hattori, N., Tanaka, F., Watanabe, H., Katsuno, M., Fujita, A., Aiba, I., Ogata, A., Saito, T., Asakura, K., Yoshida, M., Hirayama, M., Sobue, G. (2005): The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren`s Syndrome associated neuropathy. *Brain* 128, 2518-2534
71. Murray, T.J. (2009): The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J. neurol. Sci.* 277, S3-8
72. Obermann, M., Katsarava, Z., Esser, S., Sommer, C., He, L., Selter, L., Yoon, M.S., Kaube, H., Diener, H.C., Maschke, M. (2008): Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 138, 79-86
73. Oki, Y., Koike, H., Iijima, M., Mori, K., Hattori, N., Katsuno, M., Nakamura, T., Hirayama, M., Tanaka, F., Shiraishi, M., Yazaki, S., Nokura, K., Yamamoto, H., Sobue, G. (2007): Ataxic versus painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology* 69, 564-572
74. Periquet, M.I., Novak, V., Collins, M.P., Nagaraja, H.N., Erdem, S., Nash, S.M., Freimer, M.L., Sahenk, Z., Kissel, J.T., Mendell, J.R. (1999): Painful sensory neuropathy: Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 53, 1641-1647
75. Pirko, I., Kuntz, N.L., Patterson, M., Keegan, B.M., Weinshenker, B.G., Rodriguez, M. (2003): Contrasting effects of IFNbeta and IVIG in

children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 60, 1697-1699

76. Pogorzelski, R., Baniukiewicz, E., Drozdowski, W. (2004): Subclinical Lesions of Peripheral Nervous System in Multiple Sclerosis Patients. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 38, 257-264
77. Pollock, M., Calder, C., Allpress, S. (1977): Peripheral Nerve Abnormality in Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 2, 41-48
78. Poser, C.M. (1987): The Peripheral Nervous System in Multiple Sclerosis: A review and Pathogenetic Hypothesis. *J. Neurol. Sci.* 79, 83-90
79. Poser, C.M., Ritter, G. (1980): Klinik der multiplen Sklerose. *In: Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und Praxis*. 1. Aufl.; S. 25-29. Stuttgart, New York: Schattauer
80. Quan, D., Pelak, V., Tanabe, J., Durairaj, V., Kleinschmidt-Demasters, B.K. (2005) Spinal and Cranial Hypertrophic Neuropathy in Multiple Sclerosis. *Muscle Nerve*, 31, 772-779
81. Ro, Y.I., Alexander, B., Oh, S.J. (1983): Multiple Sclerosis and Hypertrophic Demyelinating Peripheral Neuropathy. *Muscle Nerve* 6, 312-316
82. Rosenberg, N.L., Bourdette, D. (1983): Hypertrophic neuropathy and multiple sclerosis. *Neurology* 33, 1361-1364
83. Sarova-Pinhas, I., Achiron, A., Gilad, R., Lampl, Y. (1995): Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis: a Clinical and Electrophysical Study. *Acta. Neurol. Scand.* 91, 234-238
84. Schob, F. (1923): Über Wurzelfibromatose bei Multipler Sklerose. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 83, 481-496
85. Schoene, W.C., Carpenter, S., Behan, P.O., Geschwind, N., (1977): "Onion Bulb" Formations in the Central and Peripheral Nervous System in Association with Multiple Sclerosis and Hypertrophic Polyneuropathy. *Brain*, 100, 755-773
86. Schwarz, J.R, Reid, G., Bostock, H. (1995): Action potentials and membrane currents in the human node of Ranvier. *Pflügers Arch.* 430, 283-292
87. Shefner, J.M., Carter, J.L., Krarup, C. (1992): Peripheral Sensory Abnormalities in Patients with Multiple Sclerosis. *Muscle Nerve*, 15, 73-76
88. Shefner, J.M., Buchthal, F., Krarup, C. (1991): Slowly conducting myelinated fibres in peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*, 14, 534-542
89. Smith, K.J., Lassmann, H. (2002): The role of nitric oxide in multiple

sclerosis. *Lancet Neurol.* 1, 232-241

90. Sommer, C., Koch, S., Lammens, M., Gabreels-Festen, A., Stoll, G., Toyka, A.V. (2005): Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsy in patients with CIDP. *Neurology* 65, 1924-1929
91. Stewart, J.D., Low, P.A., Fealey, R.D. (1992): Distal small fibre neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 15, 661-665
92. Stöhr, M., Bluthardt, M. (1993): Allgemeine Untersuchungsbefunde, Neurographie. In: Stöhr, M., Bluthardt, M.: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 3. Aufl.; S. 134-165. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer
93. Thomas, P.K., Walker, R.W.H., Rudge, P., Morgan-Hughes, J.A., King, R.H.M., Jacobs, J.M., Mills, K.R., Ormerod, I.E.C., Murray, N.M.F., McDonald, W.I. (1987): Chronic Demyelinating Peripheral Neuropathy Associated with Multifocal Central Nervous System Demyelination. *Brain* 110, 53-76
94. Todnem, K., Knudsen, G., Riise, T., Nyland, H., Aarli, J.A. (1989): The non-linear relationship between nerve conduction velocity and skin temperature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 52, 497-501
95. Tolnay, M., Heppner, F., Wiestler, O.D. (2008): Peripheres Nervensystem. In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, S., (Eds.): Pathologie, 4. Aufl. ; S. 331-340. München: Urban und Fischer
96. Tracy, J.A., Engelstadt, J.K., Dyck, P.J. (2009): Microrvasculitis in diabetic lumbosacral radioplexus neuropathy. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 11, 44-48
97. Vogt, J., Paul, F., Aktas, O., Müller-Wielsch, K., Dörr, J., Dörr, S., Bharathi, S., Glumm, R., Schmitz, C., Steinbusch, H., Raine, C.S., Tsokos, M., Nitsch, R., Zipp, F. (2009): Lower motor neuron loss in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Ann. Neurol.* 66, 310-322
98. Waxmann, S.G. (1993): Editorial: peripheral nerve abnormalities in Multiple Sclerosis. *Muscle Nerve* 16, 1-5
99. Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P.A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C. (1989): The natural history of Multiple Sclerosis: A geographically based study. I: Clinical course and disability. *Brain* 112, 133-146
100. Weir, A., Hansen, S., Ballantyne, J.P., (1979): Single fibre electromyographic jitter in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 42: 1146-50

101. Yarnitzky, D. (1997): Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 20, 189-204
102. Zee, P.C., Cohen, B.A., Walczak, T., Jubelt, B. (1991): Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 41, 457-460
103. Zéphir, H., Stojkovic, T., Latour, P., Lacour, A., de Seze, J., Outteryck, O., Maurage, C.A., Monpeurt, C., Chatelet, P., Ovelacq, P., Vermersch, P. (2008) Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J. Neurol Neurosurg. Psychiat.* 79, 1032-1

8. Lebenslauf

8.1. Angaben zur Person

Name: Kristina Gartzen
Wohnort: Essen
Geburtsdatum: 10.04.1979
Geburtsort: Oberhausen

8.2. Schul- und Hochschulausbildung, Stipendien

8/1985 – 6/1989 Lindnerschule Oberhausen
8/1989 – 6/1998 Abtei-Gymnasium Duisburg-Hamborn
8/1995 – 6/1998 Kirchenmusikschule Essen
4/1999 – 5/2006 Studium der Humanmedizin an der privaten
Universität Witten Herdecke
4/2001 Physikum
4/2002 1. Staatsexamen
4/2004 2. Staatsexamen
5/2006 3. Staatsexamen und Approbation
4/2001 – 5/2006 Stipendiatin des Cusanuswerks

8.3. Praktika und berufliche Tätigkeit

7/1998 – 3/1999 Pflegepraktikum in Oberhausen
4/2005 – 8/2005 PJ – Tertian Innere Medizin in Cleveland/Ohio, US
8/2005 – 12/2005 PJ – Tertian Neurologie in Herdecke
12/2005 – 3/2006 PJ – Tertian Chirurgie in Köln
Seit 8/2006 Assistenzärztin an der Klinik für Neurologie der
Universitätsklinik Essen