

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Zierz)

**Vergleich zwischen klassischen, motorisch evozierten Potentialen (MEP)  
und Trippelstimulationstechnik (TST) hinsichtlich Sensitivität und  
Spezifität zur Detektion von Pyramidenbahnläsionen bei an  
Multipler Sklerose und vaskulärer Enzephalopathie Erkrankten**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Richard Wilhelm Ibe  
geboren am 03.10.1964 in Sindelfingen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. St. Zierz
2. Prof. Dr. med. Ch. Strauss
3. Prof. Dr. med. R. Dengler / Hannover

20.09.2016

20.09.2017

Pelle et carnibus vestisti me;  
ossibus et nervis compegisti me.  
Vitam et misericordiam tribuisti mihi,  
et visitatio Tua custodivit spiritum meum  
(Officium defunctorum, in primo nocturno, lectio III)

in nicht enden wollender Zuneigung M. J. Agethen zugeeignet

## Referat

Bereits kurz nach der Einführung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) bzw. der dadurch gewonnenen motorisch evozierten Potentiale (MEP) in die klinische Diagnostik 1985 zeigte sich, dass die Amplitude und die Fläche unter der Kurve des MEP nicht als hinreichend reproduzierbarer und valider Parameter zur Beurteilung einer Pyramidenbahnschädigung herangezogen werden können. Ursächlich dafür sind eine Desynchronisation der induzierten Motoneuronentladungen, die zu einer zeitlichen Dispersion und dadurch zu Auslösungseffekten führen sowie eine Mehrfachentladung der Motoneurone während der TMS. Diese Effekte sind von Stimulation zu Stimulation unterschiedlich, werden teils durch die Probanden selbst verstärkt und können in ihrem Ausmaß nicht vorausgesehen werden. Mittels der Trippelstimulation (TST), einer Doppelkollisionstechnik, gelingt es, diese Effekte auszuschalten, sodass das bei dieser Technik gewonnene motorische Muskelaktionssummenpotential (MSAP) sowohl hinsichtlich seiner Amplitude und als der Fläche unter der Kurve diagnostisch verwendet werden kann (Magistris et. al, 1998).

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob diese durch TST eröffnete Möglichkeit zu einer signifikant höheren Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Pyramidenbahnläsionen im Vergleich zu den klassischen MEP führt. Dafür wurde an zwei Probandengruppen, einer Gruppe von an zerebraler Mikroangiopathie durch Arteriosklerose (SAE) Erkrankten und einer Gruppe von an Multipler Sklerose (MS) Erkrankten, mit beiden Methoden untersucht. Es zeigte sich, dass die TST bei beiden untersuchten Gruppen (sowie in den untersuchten Subgruppen) sensitiver ist als die klassische MEP: in der SAE-Gruppe 4-fach (bzw. 3,77-fach bei Untersuchung klinisch pyramidal betroffener Extremitäten), in der MS-Gruppe 2,12-fach (bzw. 2,23-fach entsprechend). Eine höhere Sensitivität der TST zeigt sich insbesondere bei klinisch nicht manifester Schädigung, was den entscheidenden diagnostischen Vorteil dieser Methode darstellt. Hinsichtlich der Spezifität zeigen die klassischen MEP die besseren Werte im Vergleich zur TST: in der SAE-Gruppe eine 1,43-fach höhere und in der MS-Gruppe eine 1,57-fach höhere Spezifität. Der Effekt einer höheren Sensitivität ist jedoch bei der TST deutlich ausgeprägter als die Unterlegenheit hinsichtlich der Spezifität.

Ibe, Richard Wilhelm: Vergleich zwischen klassischen, motorisch evozierten Potentialen (MEP) und Trippelstimulationstechnik (TST) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Pyramidenbahnläsionen bei an Multipler Sklerose und vaskulärer Enzephalopathie Erkrankten Halle (Saale), Univ., Med.Fak., Diss., 43 Seiten, 2017

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
1. Einleitung .....	4
1.1. Erste Versuche einer elektrischen Reizung des Motorkortex.....	4
1.2. Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation.....	4
1.3. Physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation .....	5
1.4. Nutzung und Probleme der MEP in der Diagnostik .....	6
1.5. Prinzip der Trippelstimulationstechnik.....	7
2. Zielstellung .....	10
3. Material und Methoden.....	11
3.1. Probandengruppen und Kontrollgruppe.....	11
3.1.1. Allgemeines.....	11
3.1.2. Gruppe an zerebraler Mikroangiopathie durch Arteriosklerose Erkrankter .....	12
3.1.3. Gruppe an Multipler Sklerose Erkrankter .....	12
3.1.4. Kontrollgruppe .....	13
3.2. Material.....	15
3.2.1. Geräte.....	15
3.2.2. Untersuchungsgang.....	15
3.2.3. Verschaltungsplan .....	15
3.3. Ableitung der MEP und Bestimmung der zentral-motorischen Leitungszeit .....	16
3.4. Ableitung der Trippelstimulation und Auswertung der MSAP-Amplitude sowie der Fläche unter der Kurve.....	17
3.5. Statistische Auswertung.....	19
4. Ergebnisse .....	20
4.1. Schwellenwerte für die Trippelstimulation .....	20
4.2. Normwerte für die zentral-motorischen Leitungszeiten.....	21
4.3. Ergebnisse des klassischen MEP .....	22
4.3.1. Gruppe mit SAE .....	22
4.3.2. Gruppe mit Multipler Sklerose.....	23
4.4. Ergebnisse der Trippelstimulation.....	25
4.4.1. Gruppe mit SAE .....	25
4.4.2. Gruppe mit Multipler Sklerose.....	26
5. Diskussion.....	30

5.1.	Setzung der Schwellenwerte.....	30
5.2.	Methodische Problematik der vorgenommen Ermittlung von Sensitivität und Spezifität.....	32
5.3.	Vergleich der Sensitivität von klassischen MEP und TST.....	32
5.4.	Sensitivität für klinisch nicht manifeste Läsionen .....	35
5.5.	Vergleich der Spezifität von klassischen MEP und TST.....	35
5.6.	Vergleich zwischen Amplituden- und Flächenquotienten untereinander und zu den klassischen MEP hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität.....	36
6.	Zusammenfassung.....	38
	Literaturverzeichnis.....	39
	Thesen.....	43
	Lebenslauf.....	44
	Selbstständigkeitserklärung .....	45
	Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	46
	Danksagung.....	47

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADM	M. abductor digiti minimi
ALS	Amyotrophische Lateralsklerose
AQ	Amplitudenquotient
CCT	Kraniale Computertomographie
EDSS	expanded disability status scale
Engl.	englisch
EST	Einzelstimulationstechnik
FQ	Flächenquotient
HWK	Halswirbelkörper
KML	Kortikomuskuläre Leitungszeit
M	Musculus
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MS	Multiple Sklerose
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
N.	Nervus
path.	Pathologisch
SD	Standardabweichung
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, in der vorliegenden Arbeit als Abkürzung für die zerebrale Mikroangiopathie durch Arteriolosklerose genutzt
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TSM	Transkranielle Magnetstimulation
TST	Trippelstimulation
ZML	zentral-motorische Leitungszeit

# 1. Einleitung

## 1.1. Erste Versuche einer elektrischen Reizung des Motorkortex

Versuche einer gezielten Reizung der menschlichen Hirnrinde gehen bis ins 19. Jahrhundert zurück. Wahrscheinlich war es erstmalig der amerikanische Neurochirurg Bartholow, der 1874 an einer Patientin mit einer infizierten Kalottenfraktur (nach Evakuation des Eiters) eine faradische Oberflächenreizung an der offenliegenden Hirnrinde durchführte. Danach platzierte er eine Nadelelektrode im Kortex und erhöhte den Reizstrom so lange, bis die Patientin motorische Entäußerungen der kontralateralen Körperseite (bzw. einen generalisierten Krampfanfall) bot. Im 20. Jahrhundert wurde diese Form der Untersuchung (ausgehend von den Erfahrungen im Tierexperiment) systematisiert. So konnte mittels gezielter und kleinflächiger faradischer Reizung die somatotopische Organisation des motorischen Kortex nachgewiesen werden. E. Hitzig, 1979 als Professor an die Universität Halle berufen, war der erste, der diese Untersuchungen systematisch durchführte und dann publizierte. Er veröffentlichte seine Ergebnisse zusammenfassend 1874 (Hitzig, 1874). Den heute allgemein benutzten motorischen und sensiblen Homunculus verdanken wir den Untersuchungen von W. Penfield, der seine Untersuchungen an wachen Patientinnen und Patienten durchführte (Penfield et Boldrey, 1937). Eine elektrische Stimulation des motorischen Kortex durch den intakten Schädel wurde 1954 erstmals von T. Gualtierotti und A. S. Paterson mittels bipolarer Elektroden vorgenommen (Gualtierotti et Paterson, 1954). Es ließen sich damit reizabhängige Muskelkontraktionen erzielen. Aufgrund der langen, unbestimmten Erregungszeiten konnte die Methode aber nicht zur Bestimmung motorischer Leitungszeiten benutzt werden. Zudem erwies sie sich aufgrund der ausgeprägten Schmerzhaftigkeit als unpraktikabel. Dem in London forschenden Neurophysiologen P. A. Merton gelang es 1980 mittels eines Hochspannungskondensators ultrakurze, elektrische Stimulationen des motorischen Kortex vorzunehmen (Merton et Merton, 1980). Mit dieser Methode, der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES), konnten in den folgenden Jahren erstmalig abnorme zentrale motorische Erregungsüberleitungszeiten bei multipler Sklerose (1984) und amyotrophischer Lateralsklerose (1987) gezeigt werden. Weiterhin aber war die ausgeprägte Schmerzhaftigkeit der Methode, das die Anwendung limitierende Problem.

## 1.2. Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation

Erst die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ermöglichte eine nicht invasive und weitgehend schmerzfreie Reizung des motorischen Kortex. Es traten lediglich kurze

Parästhesien an der Kopfhaut auf. Die Beobachtung, dass mittels magnetischer Felder das Nervensystem reizbar ist, wurde bereits um 1896 von A. d'Arsonval gemacht. Dieser hatte mit Hilfe eines oszillierenden Magnetfeldes am Kopf Schwindel, Synkopen und wahrscheinlich auch schon motorische Entäußerungen ausgelöst. Erstmals war es wahrscheinlich R.G. Bickford und B.D. Freeming zu Beginn der 60er Jahre des vorherigen Jahrhunderts gelungen, Einzelreize induzierende Magnetstimulatoren zu entwickeln, mit denen sich reproduzierbare motorische Reizantworten erzielen ließen (Bickford et Freeming, 1965). Das Problem der Nachschwingungen des Magnetimpulses, welche durch die dadurch entstehenden Artefakte die Ableitung eines Summenpotential verhinderten, konnte aber erst durch P.A. Öberg (Öberg, 1973) gelöst werden. Das Potential dieser Technik hinsichtlich einer diagnostischen Anwendung wurde erst im von A. Barker geleiteten Department of Medical Physics and Clinical Engineering der Universität Sheffield erkannt. Dort nutzte R. Jalinous einen von M. Polson 1982 in dieser Abteilung entwickelten Magnetstimulator, welcher Magnetimpulse gänzlich ohne Nachschwingungen produzierte (und für periphere Nervenstimulationen gedacht war). In Anlehnung an die von P.A. Merton entwickelte TES (s.o.) wurde nun eine schmerzfrei magnetische Kortexreizung durchgeführt. A. Barker und seine Arbeitsgruppe (Barker et al., 1985) konstruierten daraufhin 1985 fünf Prototypen magnetischer Hochspannungsstimulatoren, die am Hallamshire Hospital in Sheffield und vier weiteren Krankenhäusern in Großbritannien zum Einsatz kamen. Dies stellt die Einführung der Methode in die klinische Elektrophysiologie dar.

### **1.3. Physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation**

Es soll nun kurz auf die physiologischen Grundlagen der TMS (und somit der MEP) eingegangen werden, soweit diese für die vorliegende Arbeit relevant sind. Die TMS, deren Effekte insbesondere im Bereich des motorischen Handareals beforscht wurden sind, induziert über ein elektromagnetisches Feld einen Stromfluss im Kortex. Sofern ein überschwelliger Reiz gesetzt wird, führt dies zu einer unterschiedlichen Anzahl von deszendierender Erregungswellen in den schnell leitenden Neuronen des kortikospinalen Traktes (Ziemann et Rothwell, 2000; Di Lazzaro et al., 2004). Abhängig sind diese Erregungswellen von der Reizintensität, der Reizkonfiguration und von der Ausrichtung der Magnetspule. Sie entsprechen als einzelnes Phänomen zeitlich und räumlich synchronisierten Aktionspotentialen. Die Serie der deszendierenden Erregungswellen löst über die monosynaptische Verbindung (der kortikalen und zervikalen Motoneurone) exzitatorische postsynaptische Potentiale aus. Diese summieren sich mit dem Eintreffen der Erregungswellen auf und lösen nach Erreichen eines Schwellenwertes über die Depolarisation des zervikalen

Motoneurons das Aktionspotential aus. Dieses wird über das periphere motorische Axon zum Zielmuskel fortgeleitet und löst dort Aktionspotentiale in von diesem Axon angesteuerten Muskelfasern aus. Die Aktionspotentiale der Muskelfasern, die zu einer Nervenfasern gehören, tragen zum Potential der motorischen Einheit bei. Die Summe aller Potentiale der motorischen Einheiten verursacht im Zielmuskel ein motorisch evoziertes Potential (MEP).

#### **1.4. Nutzung und Probleme der MEP in der Diagnostik**

In den folgenden Jahren nach der Einführung in die klinische Diagnostik erfuhr das Verfahren der TMS eine rasche Entwicklung und weitere Differenzierung. Es hat sich als klinisch neurologische Routinediagnostik etabliert, um zentralmotorische Leitungs- und Erregbarkeitsstörungen zu detektieren. Es wird als funktionelles Untersuchungsverfahren in der experimentellen Hirnforschung eingesetzt. So wurde bereits 1989 die hemmende Interferenzwirkung der TMS angewandt (Rothwell et al., 1989). Ansätze eines therapeutischen Einsatzes wurden ebenfalls beforscht, so zur Behandlung von depressiven Störungen (Schlaepfer et al., 2003) und zur Förderung der motorischen Rehabilitation nach Schlaganfällen (Takeuchi et al., 2005). In der diagnostischen Anwendung zeigte sich rasch, dass die durch TMS ausgelösten MEP zwar recht sensitiv sind, aber relativ unspezifisch. So können verzögerte Reizantworten sowohl bei demyelinisierenden Erkrankungen (wie der MS) als auch bei einer primärer Schädigungen des Motoneurons (wie bei der ALS) gefunden werden. Zudem erwies sich die Amplitude eines MEP (oder die Fläche unter der Kurve) als ungenauer, mit der Funktionsfähigkeit der kortikospinalen Bahn nur sehr eingeschränkt korrelierender Parameter. Theoretisch müsste sich in der Amplitude des MEP, wie sie im Muskelsummenaktionspotential (MSAP) über den Zielmuskel abgeleitet wird, die Summe der funktionsfähigen Neurone als Summenpotential abbilden. Somit müssten sich Leitungsblöcke, wie auch bei den motorischen Neurographien, und Verluste von Neuronen in einer Amplitudenreduktion fassen lassen. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass schon beim Gesunden die MEP-Amplitude deutlich geringer ausfällt als ein MSAP, das zum gleichen Muskel mittels einer peripheren Stimulation abgeleitet wird. Zudem zeigen sich die MEP in derselben Ableitung von Amplitude und Konfiguration unterschiedlich. Die dahinterstehenden Ursachen sind zum einen die Desynchronisation der induzierten Motoneuronentladungen sowie die Mehrfachentladung der Motoneurone während der transkraniellen Magnetstimulation. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass durch einen oberflächlichen (elektrischen) Reiz der motorischen Hirnrinde eine Serie von deszendierenden Erregungswellen (descending wave oder descending volleys genannt) generiert wird (Amassian et al., 1987). Neben der bei gerade überschwelligem Reizen auslösbaren und somit als erste auftretenden direkten Welle, die als D-Welle (engl. D-wave

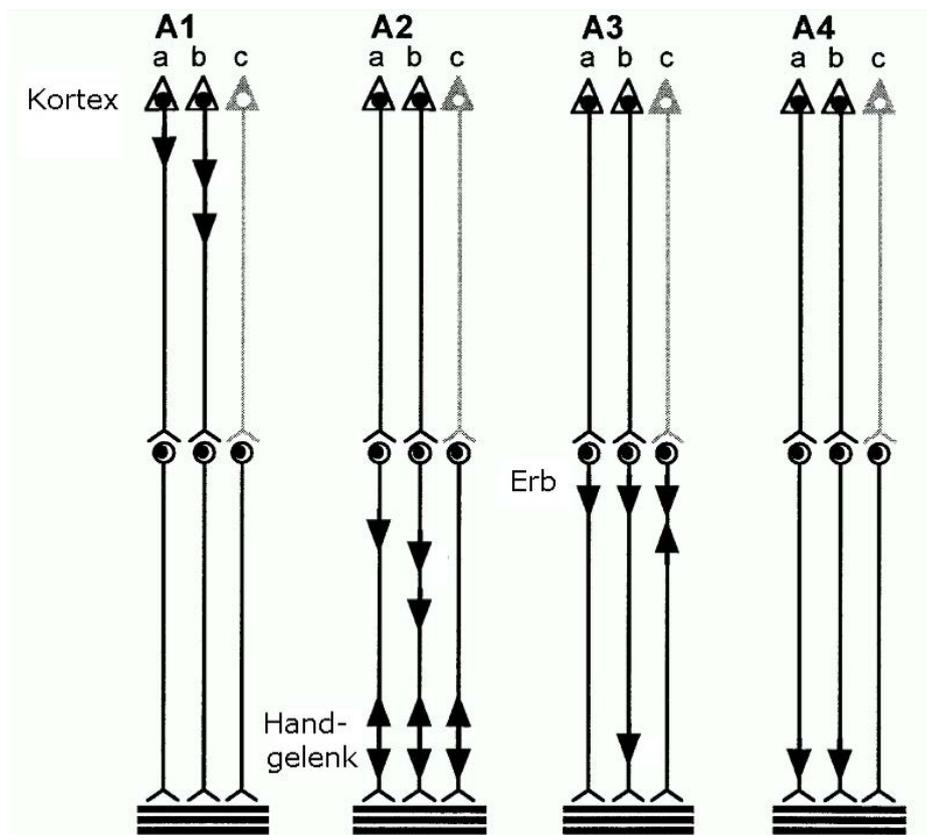
oder D-volley) bezeichnet wird, werden auch sogenannte indirekte Wellen, die I-Wellen (engl. I-waves oder I-volleys), ausgelöst. Während die D-Welle durch die Erregung der kortikospinalen Pyramidenzelle selbst entsteht, werden die I-Wellen durch eine synchrone transsynaptische Erregung ausgelöst (Amassian et al., 1987). Das Auftreten der I-Wellen ist stark von der Reizintensität und der Platzierung des Reizes abhängig. Durch diese Desynchronisation (zeitliche Dispersion) kommt es zu einer Phasenauslösung, sodass sich die Einzelpotentiale nicht vollständig im MSAP addieren können. Neben diesen Effekten im Bereich der Hirnrinde, wird auch eine Desynchronisierung im weiteren Verlauf der Erregungsleitung diskutiert (Rösler 2007). Der Grad der Desynchronisierung ist von Stimulus zu Stimulus der transkraniellen Magnetstimulation unterschiedlich, variiert zudem von Proband zu Proband (Magistris et al., 1998; Rösler et al., 2002). Die Mehrfachentladungen führen dazu entgegengesetzt zu einer Vergrößerung des MEP, was sich vor allem in einer Vergrößerung der Fläche unter der Kurve (wenig in einer Erhöhung der Amplitude) auswirkt. Doppel- und Mehrfachentladungen einzelner Motoneurone treten praktisch nach jeder transkraniellen Magnetstimulation auf, wie schon bald nach der Einführung der Methode in die klinische Diagnostik erkannt wurde (Z'Graggen et al., 2005). Sie sind von der Stimulationsstärke (s.o.) und dem Ausmaß der Vorinnervation abhängig, zeigen zudem auch von Proband zu Proband eine stark unterschiedliche Ausprägung. Eine Lösungsansatz für diese diagnostischen Probleme haben M. Magistris und die vom ihm geleitete Arbeitsgruppe vorgestellt (Magistris et al., 1998). Mittels der von den Autoren entwickelten Technik der Trippelstimulationstechnik, einer Doppelkollisionstechnik (s.u.), werden die Effekte der Desynchronisation und Mehrfachstimulation weitgehend ausgeschaltet. Somit lässt sich das mit dieser Technik abgeleitete MSAP sowohl hinsichtlich seiner Amplitude und als der Fläche unter der Kurve diagnostisch nutzen, da es nun mit einem durch eine periphere Reizung erhältlichen MSAP (als zu erwarteter Sollwert) vergleichbar ist. Aus der sich ergebenden Differenz beider Potentiale kann somit nicht nur der Nachweis einer zentralen Störung geführt werden können, es ist zudem eine Quantifizierung der Schädigung möglich.

## **1.5. Prinzip der Trippelstimulationstechnik**

Wie zuvor erwähnt, eliminiert die TST die Effekte der Desynchronisation und der Mehrfachentladungen auf das während der TST abgeleitete MSAP. Dies wird durch eine zeitlich abgestimmte Folge von drei Stimulationen erreicht, die sich zum Teil auslöschen. Es handelt sich also um eine Kollisionstechnik (wobei es zweimalig zu einer Kollision kommen kann). Gegen die durch TMS generierten, deszendierenden Aktionspotentiale wird nach einem bestimmten Intervall eine antidrom laufende Erregung distal (in der Nähe des zur Ableitung

gewählten Zielmuskels) gestartet. Dazu wird der den Zielmuskel versorgende Nerv supramaximal gereizt. Eine supramaximale Nervenstimulation bedeutet, dass alle Nervenfasern überschwellig gereizt werden und Aktionspotentiale generieren. Dies wird dadurch erreicht, dass der Reizstrom schrittweise so weit erhöht wird bis bei weiterer Erhöhung das über dem Muskel registrierte Antwortpotential nicht weiter zunimmt. Um sicherzustellen, dass alle Nervenfasern überschwellig erregt werden, wird der Reizstrom dann noch einmal um etwa 10 % gesteigert. Das Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden Reizen muss so gewählt sein, dass eine Kollision der Aktionspotentiale innerhalb der stimulierten Axone erfolgen kann. Es müssen dabei sowohl schnelle als auch zeitverzögerte, bzw. repetitive Aktionspotentiale der TMS von der gegenläufigen peripheren Stimulation erfasst werden können. Für dieses Reizintervall hat sich die auf die nächste Millisekunde abgerundete, kürzeste kortikomuskuläre Latenz (KML) als Richtwert bewährt. Die KML entspricht der Zeit zwischen einem einfachen TMS-Reiz und dem Beginn der über dem Muskel registrierten Reizantwort. Nach einem zweiten Intervall, das sich aus der Latenz der proximalen, peripheren Stimulation ergibt (siehe Methodenteil), erfolgt der dritte Reiz. Dieser wiederum supramaximale Reiz wird über dem Plexus gesetzt, aus dem der den Zielmuskel versorgende Nerv entspringt (in der für diese Arbeit genutzten Ableitung somit über dem unteren Armplexus für den N. ulnaris). Die dadurch ausgelösten, orthodrom auf den Zielmuskel zulaufenden Aktionspotentiale können nur dann mit einem Aktionspotential der peripheren Stimulation kollidieren, wenn dieses nicht zuvor durch eine Kollision mit einem deszendierenden Aktionspotential der transkraniellen Stimulation kollidiert ist (siehe Abbildung 1). Somit bildet das am Zielmuskel eintreffende und registrierte MSAP (MSAP-TST-Test, s.o.) die Summe der zentralen Aktionspotentiale ab. Im Falle einer Erregung aller Motoneurone kommt es zur Auslöschung aller distal peripher ausgelösten, antidrom laufenden Aktionspotentiale. Nur wenn ein Teil der Motoneurone nicht erregt werden kann, stehen entsprechend der Menge der fehlenden zentralen Aktionspotentiale mehr antidrom laufende Potentiale (Stimulation am Handgelenk) für die Kollision mit den orthodrom laufenden Erregungen (Stimulation über Erb) zur Verfügung, da diese nicht ausgelöscht wurden. Der erhaltene MSAP-TST-Test bildet somit den Anteil an motorischen Einheiten ab, die eine Ansteuerung über den motorischen Kortex erhält. Dabei ist jedoch noch unberücksichtigt gelassen, dass auch die peripher über dem Plexus erzeugten Potentiale einer temporalen Dispersion unterworfen sind. Diese ist zwar weit geringer ausgeprägt als nach einer kortikalen Stimulation, kann aber durch die sich ergebende Phasenauslösung ebenfalls das Messergebnis verfälschen. Um diesen Effekt auszuschalten, wird als Referenzwert für die Berechnung der prozentualen Abnahme der Amplitude und Fläche unter der Kurve MSAP-TST-Kontrolle (s.o.) benutzt und nicht das MSAP

wie es sich distalen Stimulation des Nerven ergeben würde (welches eine höhere Amplitude hat als MSAP-TST-Kontrolle). Die Ableitung von MSAP-Kontrolle erfolgt ebenfalls mittels einer Kollisionstechnik. Es werden wieder drei Stimulationen durchgeführt, wobei der transkranielle Stimulus durch eine proximal periphere Stimulation ersetzt wird (siehe Abbildung 1). Damit ergeben sich dieselben Bedingungen für die periphere Endstrecke wie bei der Ableitung von MSAP-TST-Test. Die periphere Phasenauslösung findet sich somit in MSAP-TST-Test und MSAP-TST-Test und wird so in der weiteren prozentualen Auswertung bedeutungslos.



**Abbildung 1.:** Prinzip der TST: Abgebildet sind 3 Motoneurone (a, b und c).

**A1:** kortikale Reizung mit Mehrfachentladung des Motoneurons b, Motoneuron c nicht erregbar.

**A2:** Stimulation am Handgelenk mit antidrom laufender Erregung und Auslösung dieser durch die kortikale generierten Potentiale der Motoneurone a und b.

**A3:** Stimulation über Erb und Auslöschung des orthodrom laufenden Potentials, das über die von c versorgten Bahn läuft. Die Mehrfachentladung des Motoneurons b erreicht zwar den Muskel, fließt aber nicht in das registrierte Potential ein.

**A4:** Die nicht ausgelöschten Potentiale der Stimulation über Erb erreichen den Muskel und werden dort als MSAP registriert (nach Rösler, 2007).

## **2. Zielstellung**

Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist es, die klassischen, motorisch evozierten Potentiale mit der Trippelstimulation an zwei Probandenkollektiven hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität zu vergleichen. Dabei soll die Frage geklärt werden, ob die Ausschaltung der Effekte der Desynchronisation und Mehrfachstimulation einen diagnostischen Vorteil erbringt. Es soll dargestellt werden, ob die technisch aufwendigere Doppelkollisionstechnik der Trippelstimulation, mit entsprechendem Mehraufwand, durch einen Gewinn an Spezifität und insbesondere Sensitivität in ihrer klinischen Anwendung gerechtfertigt ist.

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Probandengruppen und Kontrollgruppe

#### 3.1.1. Allgemeines

Die für die im Vergleich zur Kontrollgruppe untersuchten beiden Probandengruppen wurden Probandinnen und Probanden rekrutiert, die entweder unter einer zerebralen Mikroangiopathie durch Arteriiosklerose (bzw. SAE) oder einer Multiplen Sklerose (bzw. Encephalomyelitis disseminata) litten (siehe Tabelle 1). Die Probandinnen und Probanden wurden während eines stationären Aufenthaltes in der neurologischen Abteilung des Klinikums Darmstadt im Rahmen der klinischen Routine den Untersuchungen unterzogen. Dabei wurden die Patienten und Patientinnen darüber aufgeklärt, dass die Ergebnisse der Messungen anonymisiert auch für eine Studie genutzt werden sollten. Die untersuchte Gruppe stellt somit ein Kollektiv dar, wie es im klinischen Alltag einer größeren neurologischen Abteilung anzutreffen ist. Die Kontrollgruppe rekrutierte sich aus Patientinnen und Patienten der Klinik, die nicht an Erkrankungen der kortikospinalen Bahn litten (abschließende Diagnose). So wurden Patientinnen und Patienten mit somatoformen Störungen und Nervenkompressionssyndromen (genaue Aufstellung s.u.) in die Kontrollgruppe aufgenommen. Der größte Anteil der Kontrollgruppe besteht aber aus ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Klinikums Darmstadt. Alle Probandinnen und Probanden wurden vor den Messungen neurologisch untersucht. Es wurde dabei nach klinischen Zeichen einer Schädigung des kortikospinalen Traktes (im weiteren Text als Pyramidenbahn bezeichnet) gesucht. Dabei wurden auch Schädigungen im Bereich der unteren Extremität aufgenommen, auch wenn die Messungen nur an den Armen durchgeführt werden konnten. Der sich möglicherweise, insbesondere im Hinblick auf die somatotopische Gliederung des kortikospinalen Traktes, daraus ergebende Fehler muss in der Diskussion der Ergebnisse in seinem Effekt dann noch einmal erörtert werden.

**Tabelle 1.: Klinische Daten der Probandengruppen und der Kontrollgruppe**

	<b>n (m/w)</b>	<b>Durchschnittsalter (Jahre, Range)</b>
<b>MS</b>	80 (24 / 56)	38,54 (20-58)
<b>SAE</b>	65 (40 / 25)	73,36 (44-89)
<b>Kontrollgruppe</b>	81 (36 / 45)	41 (18-85)

### **3.1.2. Gruppe an zerebraler Mikroangiopathie durch Arteriosklerose Erkrankter**

In diese Gruppe wurden Probandinnen und Probanden eingeschlossen, die an einer zerebralen Mikroangiopathie durch Arteriosklerose litten. Die ältere, aber noch gängige Benennung dieser Entität als „subkortikale arteriosklerotischen Enzephalopathie“ (SAE) soll im Folgenden als Benennung genutzt werden, die auch die neuere Begrifflichkeit der Pathogenese der Erkrankung besser fasst. Die Erkrankung wurde dabei über den bildgebenden Befund neben dem Vorliegen der entsprechenden Gefäßrisikofaktoren, wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus oder Hyperlipidämie gesichert. Es lagen für die meisten Probandinnen und Probanden dabei nur CCT-Aufnahmen vor. Als Einschlusskriterium wurde ein CCT-Befund mit Zeichen einer diffusen Demyelinisierung der zerebralen Marklager unter Aussparung der U-Fasern verwendet, der als typisch für dieses Krankheitsbild anzusehen ist (Jansen et Brückmann, 2006). Dabei wurden auch Probandinnen und Probanden mit lakunären Läsionen neben der Mikroangiopathie (im Sinne eines M. Binswanger), nicht aber mit stattgehabten Territorialinfarkten eingeschlossen. Eine in der Literatur vorgeschlagene Einteilung in Typ I (fibrinoide Wandverdickungen) und Typ II (fibrinoide lokale Wandnekrosen, teils mit Mikroaneurysmen), die sich auf MRT-Daten stützt (de Leeuw et al., 2000), wurde nicht vorgenommen. Meist lag nur eine CCT-Aufnahme vor (entsprechend auch kein Versuch einer Quantifizierung der Veränderungen), zudem beide Typen meist parallel auftreten. Patienten mit weiteren zerebralen Mikroangiopathien, soweit dies bekannt waren bzw. durch die geschilderten Kriterien abgegrenzt werden konnten (insb. zerebrale Amyloidangiopathie) wurden nicht eingeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine manifeste Demenz, da diese eine hinreichende Aufklärung der Probandin oder des Probanden im Hinblick auf die notwendige Kooperation im Untersuchungsgang verhinderte. Vierundzwanzig der eingeschlossenen Erkrankten zeigte klinisch Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung (zumindest an einer Extremität).

### **3.1.3. Gruppe an Multipler Sklerose Erkrankter**

Als Einschlusskriterium für die zweite Probandengruppe wurde eine nach revidierten McDonald-Kriterien (zum Zeitpunkt der Rekrutierung noch in der alten Fassung, siehe Pohlmann et al., 2005b) gesicherte Encephalomyelitis disseminata verwendet. Dabei wurden sowohl Erstdiagnostizierte als auch Patientinnen und Patienten mit schon längeren Verläufen in diese Gruppe aufgenommen. Aufgrund des Rekrutierungsverfahrens (stationäre Aufnahme in einer neurologischen Klinik) wurden die Probandinnen und Probanden während eines akuten Schubes oder bei einer Verschlechterung der Erkrankung untersucht. Es wurden alle MS-Verlaufsformen (von schubförmig, remittierend bis zu chronisch progredienten Formen)

aufgenommen. Von 80 Probandinnen und Probanden zeigten aber nur sieben Probandinnen eine chronisch progrediente Form. Es wurde zudem keine Selektion betreffs der klinischen Ausfälle oder des anzunehmenden Schädigungsortes (zerebral oder spinal) vorgenommen. Drei Probandinnen und Probanden zeigten klinisch (und bildgebend) das Bild einer Myelitis, wobei nur bei einer Probandin der Herdbefund zervikal lag. 35 der untersuchten Probandinnen und Probanden zeigten klinisch eine Schädigung der Pyramidenbahn (Parese, Spastik oder Pyramidenbahnzeichen an mindestens einer Extremität). Für alle Beteiligten dieser Gruppe wurde aufgrund der Untersuchungsbefunde der EDSS (als die am weitesten verbreitete Skala zu Graduierung der Defizite bei MS) erhoben. Dieser betrug im Mittel 2,8. Dabei zeigten, wie zu erwarten, die Erkrankten mit höheren EDSS-Werten eine Schädigung der Pyramidenbahn.

**Tabelle 2: Verteilung des EDSS und klinisch manifeste Pyramidenbahnschädigung in der an MS erkrankten Probandengruppe**

	<b>n (gesamt)</b>	<b>n (mit Pyramidenbahnläsion)</b>
<b>EDSS 1</b>	6	0
<b>EDSS 1,5</b>	5	1
<b>EDSS 2</b>	22	4
<b>EDSS 2,5</b>	12	3
<b>EDSS 3</b>	14	7
<b>EDSS 3,5</b>	9	8
<b>EDSS 4</b>	3	3
<b>EDSS 4,5</b>	4	4
<b>EDSS 5</b>	1	1
<b>EDSS 5,5</b>	1	1
<b>EDSS 6,5</b>	1	1
<b>EDSS 7</b>	2	2

#### **3.1.4. Kontrollgruppe**

Die 81 Personen umfassende Kontrollgruppe setzt sich aus 62 ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der neurologischen Klinik und anderer Kliniken des Klinikums Darmstadt, sowie aus 19 Patientinnen und Patienten der neurologischen Klinik zusammen (die diese Diagnostik

im Rahmen der Abklärung ihrer Erkrankung erhielten). Zehn der eingeschlossenen 19 Patientinnen und Patienten litten unter einer somatoformen Störung (Einschluss nur bei sensiblen Störungen), zwei an einem Nervenkompressionssyndrom (Karpaltunnelsyndrom und Läsion des N. peroneus), zwei an einem lumbalen Bandscheibenvorfall, ein Proband an einem vestibulären Schwindel, eine Probandin an einer Stenose der A. vertebralis (bei unsystematischem Schwindel), eine Probandin an einer Migräne ohne Aura, ein Proband an einer Parese des N. abducens (bei Diabetes mellitus), eine Probandin an einer small-fibre-Neuropathie (bei Diabetes mellitus). Bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Klinikums waren keine Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems bekannt oder manifest in der neurologischen Untersuchung vor den Messungen.

## **3.2. Material**

### **3.2.1. Geräte**

EMG-Gerät: Vinking III (Nicolet, Madison; Wiscosin, USA), Filtereinstellung 10 Hz-2 kHz

Externer Hochvoltstimulator

Magnetstimulator: Magstim 2000 Magstim Company, Spring Gardens, Whitland, Dyfed, UK) mit Rundspule (90mm), Leistung: 2 Tesla

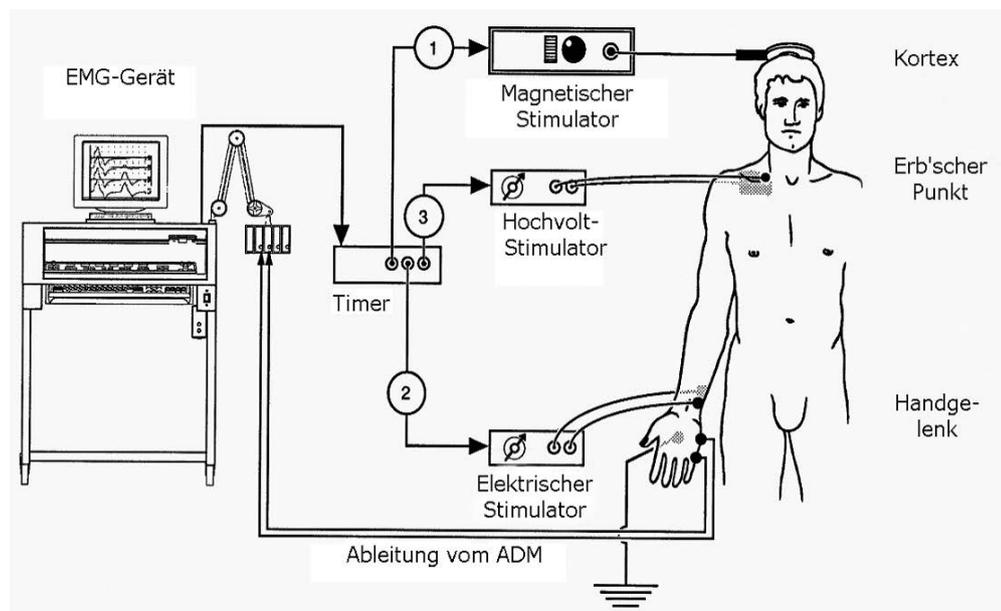
### **3.2.2. Untersuchungsgang**

Bei den Probandinnen und Probanden sowohl der beiden Erkrankungsgruppen als auch der Kontrollgruppe wurden die MEP und die Trippelstimulationen in derselben Sitzung durchgeführt. Abgeleitet wurde nur zu den Armen, da für eine Ableitung zu den Beinen eine supramaximale Stimulation des Plexus lumbosacralis notwendig gewesen wäre. Diese hätte bei TST hinreichend nur mit Nadelelektroden durchgeführt werden können (Bühler et al., 2001), was in Hinblick auf mögliche Nervenläsionen im Rahmen der klinischen Routine sowie einer Studie nicht zu vertreten war.

### **3.2.3. Verschaltungsplan**

Abgeleitet wurde vom M. abductor digiti minimi (ADM). Dabei wurde, obwohl das EMG-Gerät über mehrere Ableitungskanäle verfügte, nur ein Kanal genutzt. Über den Impulsgenerator des Gerätes wurden die drei benötigten Stimulatoren (Magnetstimulator, Hochvoltstimulator und konventioneller Stimulator) in Reihe geschaltet und in der gewünschten zeitlichen Abfolge angesteuert. Die dazu notwendig Software wurde von der Firma Viasys (Nicolet) geliefert. Als die das Magnetfeld erzeugende Stimulationsspule wurde eine handelsübliche Rundspule eingesetzt, wie sie in der normalen klinisch-neurophysiologischen Routine zum Einsatz kommt. Entsprechend der gewählten Spule wurde so ein breites Magnetfeld generiert, was zu einer Erregung größerer Kortexareale führte (über das motorische Primärfeld hinaus). Der Vorteil dieser Wahl liegt in der einfacheren Auffindung des zu stimulierenden Areals. Entsprechend war die Wahrscheinlichkeit einer nicht mehr supramaximalen Stimulation durch Verrutschen der Spule während des Untersuchungsganges geringer. Für die peripheren Stimulationen wurde ein bipolarer Hochvoltstimulator (mit Filzelektoden) benutzt, um die notwendige supramaximale Stimulation sowohl über Halswirbelkörper (HWK) 7 als auch über dem Erb'schen Punkt erreichen zu können. Dabei wurde die Kathode auf dem Erb'schen Punkt (im Bereich der Fossa supraclavicularis), bzw. über dem Dornfortsatz von HWK 7 platziert. Für die periphere Stimulationen des N. ulnaris wurde ein konventioneller, bipolarer Stimulator (mit Filzelektroden) eingesetzt. Dieser wurde im Bereich des Handgelenkes über dem Nerven,

lateral der Sehne des M. carpi ulnaris, 7 cm proximal der Ableitelektrode, befestigt. Dabei wurde die Kathode im Gegensatz zum konventionellen Aufbau einer motorischen Neurographie muskelfern platziert. Zur Ableitung wurden über dem Zielmuskel (ADM) konventionelle Oberflächenelektroden (Goldnapfelektroden) benutzt, die nach Entfettung der Haut und Einsatz von Elektrodenpaste in der Mitte des Muskelbauches gegen eine Referenz über dem lateralen Gelenkspalt des Metakarpodigitalgelenks des Kleinfingers ("belly tendon montage") angebracht wurden. Im Hinblick auf die Dauer des Untersuchungsganges und die Bewegungen des Armes während der Stimulation über dem Erb'schen Punkte wurde auf eine gute Fixierung der Ableitelektroden mit Klebeband geachtet. Um nur eine isometrische Bewegung zu ermöglichen (Ausschaltung störender Einflüsse auf das MSAP) wurde auch eine Fixierung des Kleinfingers mit Klebeband vorgenommen. Die Untersuchungen wurden im Liegen durchgeführt. So von der Probandin oder dem Probanden gewünscht, wurde der Arm mit einem Sandsack beschwert, um den Arm während der Stimulation über dem Erb'schen Punkt auf der Unterlage zu fixieren.



**Abbildung 2: Verschaltungsplan zur Durchführung der TST (nach Magistris et al., 1998)**

### **3.3. Ableitung der MEP und Bestimmung der zentral-motorischen Leitungszeit**

Zuerst wurden die MEP nach transkranieller Magnetstimulation abgeleitet. Als Einstellung des Ableitgerätes wurden die für die motorischen Neurographien üblichen Einstellungen gewählt (Breitbandfilter 10 Hz -2 kHz, Verstärkung 1000  $\mu$ V pro Bildschirmeinteilung). Es erfolgte die

Auffindung des Vertex und die Platzierung der Rundspule mit ihrem geometrischen Zentrum über dem Vertex. Somit lagen die stimulierenden Spulenanteile etwa über dem primären motorischen Handareal (4-5 cm lateral und 1-2 cm anterior vom Vertex). Die Spule wurde so aufgelegt, dass über dem zu stimulierenden Handareal (kontralateral zur Ableitung) die technische Stromrichtung der Spule von vorne nach hinten verlief (Induktion eines posterior-anterioren Stromflusses im Gewebe). Von dieser Position aus wurde durch geringes Verschieben der Spule (ohne Vorinnervation seitens der oder des Untersuchten) der optimale Stimulationsort gesucht, von dem aus im Zielmuskel ein maximales MEP ausgelöst werden konnte (motor hot spot). Dieser Punkte wurde mit einem Fettstift markiert. Um einen sicher überschwelligen transkraniellen Stimulus einzusetzen, wurde mit 70 % der maximalen Stimulatorleistung stimuliert. Nach Auffinden des motor hot spots wurde die Spulenleistung solange um 5 % reduziert, bis sich eine Reduktion der MEP-Amplitude zeigte. Als individuelle Reizschwelle wurde dann die letzte Einstellung vor der beginnenden Reduktion festgehalten und mit dieser Reizintensität monophasisch stimuliert. Die Probandin oder der Proband wurden aufgefordert, den Zielmuskel leicht (10-20 % maximalen Kraft) isometrisch anzuspannen (Fazilitierungsmanöver). Dann erfolgte die erste zur Aufzeichnung bestimmte transkortikale Stimulation. Die Probandin oder der Proband wurden dann angehalten, sich wieder zu entspannen. Nach frühestens 5 Sekunden erfolgte nach erneuter Vorinnervation die zweite Stimulation. In dieser Weise wurden vier MEP aufgezeichnet, bzw. die Stimulation solange wiederholt, bis vier hinreichend reproduzierbare und artefaktfreie MEP abgeleitet werden konnten. Von den erhaltenen MEP- Latenzen, der kortikomuskulären Leitungszeit (KML), wurde die jeweils kürzeste Latenz zur Bestimmung der zentral-motorischen Leitungszeit (ZML) eingesetzt. Um die ZML berechnen zu können, wurde die periphere motorische Leistungszeit mittels einer transkutanen, elektrischen Stimulation des proximalen Spinalnerven bestimmt. Dazu wurde über dem 7. HWK die Wurzel C8 supramaximal mit einem Hochvoltstimulator stimuliert und das entsprechende MSAP wiederum über dem ADM abgeleitet. Die dadurch erhaltene periphere motorische Leistungszeit wurde dann von der KML subtrahiert, womit die Bestimmung der ZML möglich war.

### **3.4. Ableitung der Trippelstimulation und Auswertung der MSAP-Amplitude sowie der Fläche unter der Kurve**

Als nächster Schritt wurden die Trippelstimulationen durchgeführt. Dazu wurde die zur Ableitung der MEP gefundene Position und Simulationsstärke der Magnetspule beibehalten. Auch an den Einstellungen des EMG-Gerätes wurden keine Änderungen vorgenommen. Um identische Bedingungen zu erhalten wurden unter dem Fazilitierungsmanöver die peripheren

Stimulationen (des Plexus brachialis über Erb und des N. ulnaris) einzeln und supramaximal durchgeführt und die Latenzen aufgezeichnet. Bei den dann von einem Untersucher durchgeführten Prozeduren wurden die Spule jeweils in der einen Hand und der Hochvoltstimulator in der anderen Hand gehalten. Die Kathode des Hochvoltstimulators wurde auf den Erb'schen Punkt mit mittlerer Kraft gedrückt. Durch einen Fußschalter wurden dann die Stimulationen in den entsprechenden Intervallen zeitversetzt aktiviert. Das Reizintervall I (zwischen transkraniellm Reiz und Reiz über dem N. ulnaris) ergab sich aus der kürzesten KML (auf nächst niedrigere Millisekunde abgerundet). Das Reizintervall II (zwischen Reiz über dem N. ulnaris und dem Erb'schen Punkt) wurde aus der Latenz zwischen der Reizung über dem Erb'schen Punkt und der Ableitung über dem ADM (wiederum auf die nächst niedrigere Millisekunde abgerundet) ermittelt. Die entsprechenden Berechnungen wurden von der im EMG-Gerät aufgespielten spezifischen Software vorgenommen.

Zuerst erfolgte die Bestimmung des MSAP über die peripheren Stimulationen mittels einer Kollisionstechnik. Dazu erfolgten Reizung des Plexus brachialis, des N. ulnaris und wiederum des Plexus brachialis in Reizintervall II hintereinander (bei leichter, 10-20 % der maximalen Kraft betragender, tonischer Anspannung des ADM). Nach Auslöschung der ersten beiden Reize (von Plexus orthodrom laufende Erregung und antidrom laufender Erregung vom N. ulnaris) durch Kollision wird das durch den dritten Reiz ausgelöste MSAP als Referenzgröße (MSAP-TST-Kontrolle) aufgezeichnet. Die Prozedur diente dazu, die Effekte der peripheren Desynchronisation auszuschalten (s.u.). Dieser Kontrollwert wurde zweimalig bestimmt. Dann wurde die eigentliche Messung durchgeführt. In den Reizintervallen I und II (s.o.) erfolgten die transkranielle Stimulation, sowie die Reizungen über dem Erb'schen Punkt und im Bereich des Handgelenkes. Die nach den Kollisionen nicht ausgelöschten Erregungen (primär über dem Plexus brachialis) generierten ein MSAP, das über dem Zielmuskel abgeleitet wurde (MSAP-TST-Test). Diese MSAP wurde fünfmalig abgeleitet. Die möglichst entspannt liegende, bzw. der möglichst entspannt liegende Proband wurden wiederum zum jeweils Fazilitierungsmanöver aufgefordert, die einzelnen Ableitungen erfolgen mit einem Mindestabstand von fünf Sekunden. Aus den gemessenen Werten für MSAP-TST-Kontrolle und MSAP-TST-Test wurde ein Quotient aus der Amplitude und der Fläche unter der Kurve gebildet, indem alle MSAP übereinander gelegt wurden. Dieser Quotient wurde für jedes der fünf MSAP-TST-Test mit jeweils beiden MSAP-TST-Kontrollen ermittelt. Dieser Endwert wurde als prozentualer Anteil der Amplitude und der Fläche unter der Kurve vom MSAP-TST-Test zu MSAP-TST-Kontrolle angegeben.

Von den sich so ergebenden 10 Quotienten (sowohl für die Amplitude wie die Fläche unter der Kurve) wurde jeweils im Hinblick auf die höchstmögliche Spezifität der numerisch höchste als

Ergebnis der Messung ausgewählt. Danach erfolgte die Messung des anderen Armes mit entsprechendem Seitenwechsel der Ableitungselektroden, der Stimulatoren in der geschilderten Reihenfolge, sowie der Auswertung der Messwerte wie beschrieben.

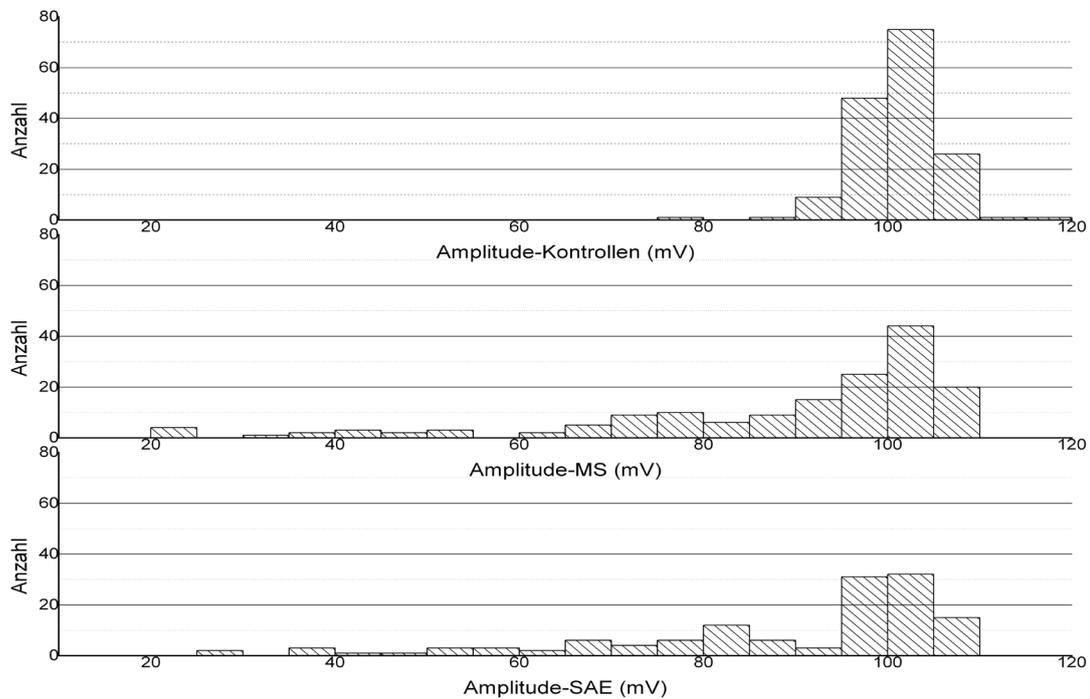
### **3.5. Statistische Auswertung**

Die Messergebnisse aus MSAP-TST-Kontrolle und MSAP-TST-Test können nicht normalverteilt sein, da sich diese asymptotisch einem Maximalwert von 100 % annähern. Somit wurde der Schwellenwert primär im Hinblick auf eine hohe Sensitivität so gesetzt, dass die niedrigsten 2,5 % der erhobenen Messergebnisse unterhalb des Schwellenwertes liegen. Für die normalverteilte ZML wurde der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet. Die Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Verfahren wurden nach der Vierfeldertafel bestimmt.

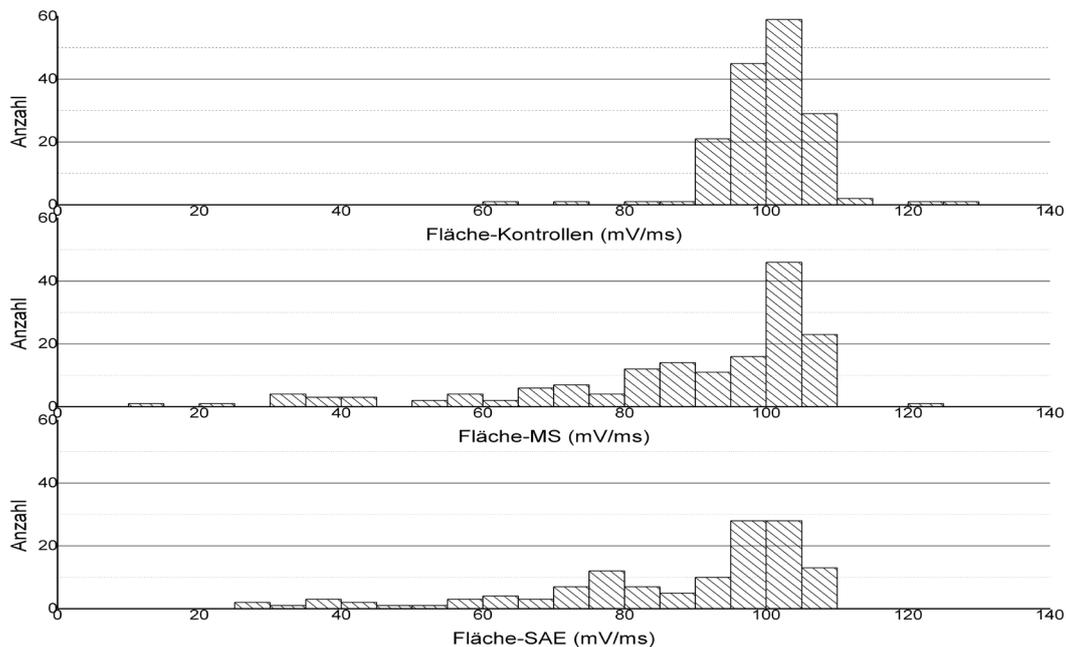
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Schwellenwerte für die Trippelstimulation

Aus den Messergebnissen der Kontrollgruppe lassen sich nun folgende Schwellenwerte (für die Ableitung vom M. abductor digiti minimi) definieren. Für die dargestellten (Abbildung 3, Abbildung 4) nicht normal verteilten Messwerte wurde ein Schwellenwert im Sinne eines „cut off“ von 2,5 % definiert (siehe Kapitel 5.1). Es ergibt sich damit für den Amplituden-Quotienten ein Schwellenwert 93,2 % und für den Flächen-unter-der-Kurve-Quotient ein Schwellenwert von 91,2 %. Ergebnisse unterhalb dieser Werte wurden als pathologisch gewertet.



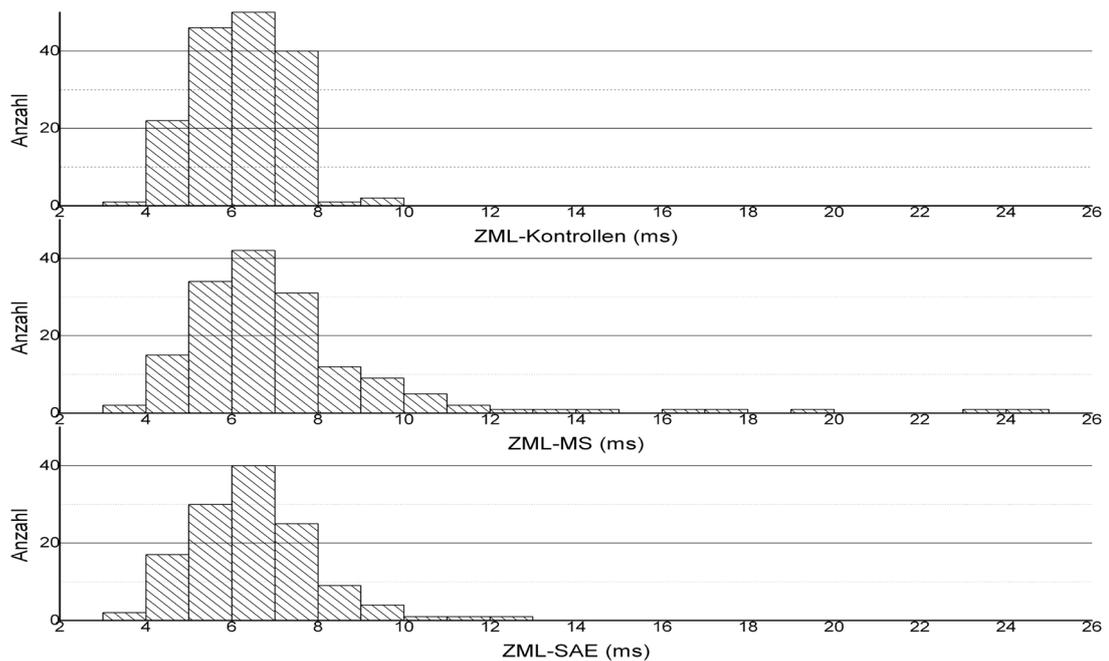
**Abbildung 3:** Verteilung der Amplituden bei der TST in Kontrollgruppe und Probandengruppen (MS und SAE)



**Abbildung 4:** Verteilung der Fläche bei der TST in Kontrollgruppe und Probandengruppen (MS und SAE)

## 4.2. Normwerte für die zentral-motorischen Leitungszeiten

Bei Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe wurde auch die zentral-motorischen Leitungszeit bestimmt. Der dabei erhobene Mittelwert (Werte hier normalverteilt, siehe Abbildung 5) für die ZML betrug 6,14 ms, die Standardabweichung 1,07 ms. Diese Werte liegen etwa im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte, so die Reizung über C6 mit einem Hochvoltstimulator erfolgt. D. Claus (Claus, 1990) gibt einen Mittelwert von 6,3 ms und eine Standardabweichung von 0,8 ms, C.W. Hess (Hess, 1987) einen Mittelwert von 6,2 ms und eine Standardabweichung 0,9 ms bei der Ableitung vom ADM an. Für die weitere Auswertung wurden die etablierten Werte aus der Literatur zurückgegriffen, insbesondere da sich diese durch geringere Standardabweichung sich sensitiver zeigen. Es ergibt sich somit ein oberer Grenzwert von 8 ms (Hess, 2005). Eine ZML unter 4,6 ms wurde, entsprechend der klinischen Praxis, als nicht pathologisch gewertet. Im höheren Lebensalter nimmt die ZML leicht zu. Der dadurch entstehende Fehler muss aber mangels Alternativen in Kauf genommen werden. Seitendifferenzen der ZML über 2,0 ms werden im Folgenden nicht eigens erwähnt. Wenn diese in den Messungen aufgetreten waren zeigten sich die absoluten ZML-Werte schon außerhalb des Normbereiches.



**Abbildung 5: Verteilung der ZML bei der klassischen MEP in Kontrollgruppe und Probandengruppen (MS und SAE)**

### 4.3. Ergebnisse des klassischen MEP

#### 4.3.1. Gruppe mit SAE

**Tabelle 3: Ergebnisse der klassischen MEP in der SAE-Gruppe**

	n (gesamt)	n (mit pathologischer ZML)	Sensitivität	Spezifität
<b>Alle SAE Probanden</b>	65	11	17 %	-
<b>Davon mit klinischer Pyramidenbahnläsion</b>	24	6	25 %	87 %
<b>Davon Anzahl betroffener Extremitäten</b>	48	9	26 %	94 %

Von 65 Probandinnen und Probanden zeigten 11 eine Verlängerung der ZML. Von diesen hatten 2 Untersuchte keinen auffälligen Befund in der TST (von diesen zwei Probandinnen zeigte keine das Bild einer Pyramidenbahnschädigung). Betrachtet man nur die klinischen

Betroffenen (insgesamt 24), zeigten 6 der Probandinnen und Probanden mit einer klinisch manifesten Schädigung der Pyramidenbahn eine ZML-Verlängerung. Bei 18 der Untersuchten mit dem Bild einer Pyramidenbahnschädigung war die ZML normwertig. Insgesamt waren 31 Körperhälften betroffen, da die Klinik teils einseitig, teils beidseitig vorhanden war. Inwieweit dieses Vorgehen zu Fehlern führen kann muss in der Diskussion betrachtet werden. Betrachtet man die Arme/Körperhälfte der Untersuchten mit einer klinisch manifesten Pyramidenbahnschädigung separat so korrelierten bei 24 dieser 48 betroffenen Arme/Körperhälften der klinische und der MEP-Befund (8 Arme/Körperhälften mit klinisch manifester Pyramidenbahnschädigung und verlängerter ZML; 16 Arme/Körperhälften mit normwertiger ZML und klinischem Bild einer Pyramidenbahnschädigung). Bei einer Extremität/Körperseite zeigte sich eine ZML-Verlängerung ohne klinische manifeste Pyramidenbahnschädigung, bei 23 Extremitäten/Körperseiten eine Pyramidenbahnschädigung ohne verlängerte ZML (Abbildungen 5,6).

Es ergibt sich somit eine Sensitivität von 17 % für das klassische MEP in der Detektion einer Pyramidenbahnläsion bei an einem SAE Erkrankten (Tabelle 3). Betrachtet nur die Probandinnen und Probanden mit einer klinisch manifesten Pyramidenbahnläsion als an einer Pyramidenbahnläsion erkrankt ergibt sich eine Sensitivität von 25 % und eine Spezifität von 87 % (Tabelle 3) (die Problematiken, die sich aus dieser Setzung ergeben, werden in der Diskussion näher betrachtet). Berechnet man für die Werte für die Untergruppe mit manifesten Pyramidenbahnläsionen für die Körperhälften einzeln so ergibt sich eine Sensitivität von 26 % und Spezifität von 94 % (Tabelle 3).

#### 4.3.2. Gruppe mit Multipler Sklerose

**Tabelle 4: Ergebnisse der klassischen MEP bei der MS-Gruppe**

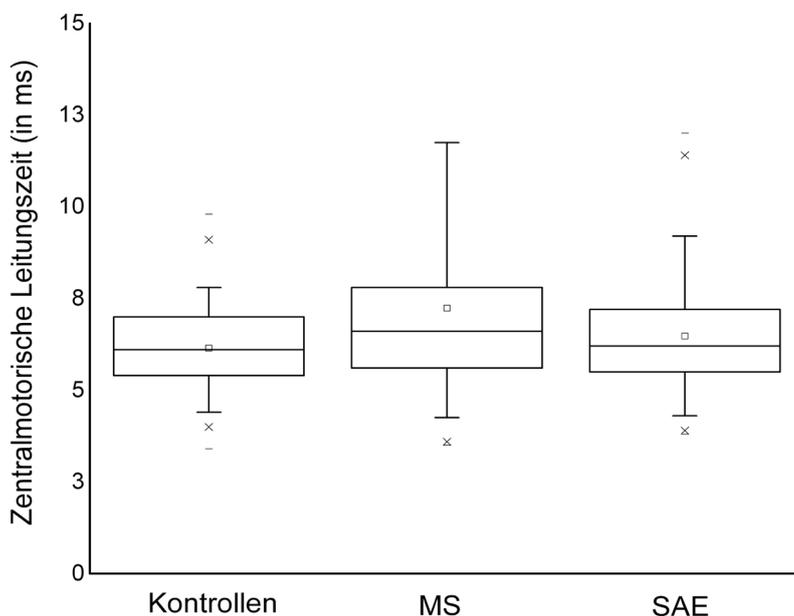
	<b>n (gesamt)</b>	<b>n (mit pathologischer ZML)</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>Alle MS-Probanden</b>	80	24	30 %	-
<b>Davon mit klinischer Pyramidenbahnläsion</b>	35	15	43 %	80 %
<b>Davon Anzahl betroffener Extremitäten</b>	70	24	43 %	89 %

24 der 80 Probandinnen und Probanden zeigten eine Verlängerung der ZML (Tabelle 4). Davon hatten 4 der Untersuchten einen unauffälligen Befund in der TST und auch keine klinisch fassbare Pyramidenbahnschädigung (EDSS-Werte zwischen 1 bis 3). Betrachtet man nur die Anzahl der 35 klinischen Betroffenen zeigten 15 der Probandinnen und Probanden mit einer

klinisch manifesten Schädigung der Pyramidenbahn eine ZML-Verlängerung (Tabelle 4). Bei 20 der Untersuchten mit dem Bild einer Pyramidenbahnschädigung war die ZML normwertig. Ab einem EDSS von 5 ließ sich bei allen Untersuchten eine ZML-Verlängerung fassen (sowie bei 3 der 4 klinisch betroffenen Probanden mit einem EDSS von 4,5) (Abbildungen 5,6).

Bei separater Betrachtung der Arme bzw. Körperhälften der Untersuchten mit einer klinisch manifesten Pyramidenbahnschädigung so korrelierten bei 39 der insgesamt 70 Extremitäten der klinische und der MEP-Befund (22 Arme bzw. Körperseiten mit klinisch manifester Pyramidenbahnschädigung und verlängerter ZML, 17 Arme mit normwertiger ZML und ohne klinisches Bild einer Pyramidenbahnschädigung). Bei 2 Extremitäten bzw. Körperseiten zeigte sich eine ZML-Verlängerung ohne klinische manifeste Pyramidenbahnschädigung, bei 29 Extremitäten bzw. Körperseiten eine Pyramidenbahnschädigung ohne verlängerte ZML.

Es ergibt sich für das klassische MEP in dieser Untersuchung eine Sensitivität von 30 %, eine Pyramidenbahnläsion bei an MS Erkrankten zu erkennen. Betrachtet nur die Probandinnen und Probanden mit einer klinisch manifesten Pyramidenbahnläsion als an einer Pyramidenbahnläsion erkrankt resultieren eine Sensitivität von 43 % und eine Spezifität von 80 %. Berechnet man für die Werte für die Untergruppe mit manifester Pyramidenbahnläsionen für die Körperseiten einzeln so ergeben sich eine Sensitivität von 43 % und Spezifität von 89 % (Tabelle 4).



**Abbildung 6: ZML der klassischen MEP in Kontrollgruppe und Probandengruppen (MS und SAE)**

## 4.4. Ergebnisse der Trippelstimulation

### 4.4.1. Gruppe mit SAE

39 der 65 Probandinnen und Probanden zeigten einen Amplituden- und/oder Flächenquotienten unterhalb des Schwellenwertes (Amplitudenquotient 38-mal, Flächenquotient 38-mal unter Schwellenwert) (Abbildungen 7,8). 20 dieser Probandinnen und Probanden zeigten dabei keine Verlängerung der ZML. Nur bei einem Probanden der 24 Untersuchten mit manifester Pyramidenbahnschädigung wurde kein Amplituden- bzw. Flächenquotient unterhalb des Schwellenwertes gefunden (bei einer weiteren Probandin aber nur Flächenquotient erniedrigt). 16 der Untersuchten zeigten einen auffälligen TST-Befund ohne die erwähnten klinischen Veränderungen. Betrachtet nur die klinisch Betroffenen (insgesamt 24) so zeigen 23 Personen einen auffälligen TST-Befund (davon 22 einen Amplitudenquotient und 22 einen Flächenquotienten unter dem Schwellenwert). Betrachten man die Extremitäten/Körperhälften wieder einzeln so korreliert der TST- mit dem klinischen Befund bei 44 der 48 Extremitäten (an 30 Armen/Körperhälften mit klinisch manifesten Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung fand sich ein Amplituden und/oder Flächenquotienten unterhalb des Schwellenwertes, an 14 Arme bzw. Körperhälften ohne Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung fand sich ein unauffälligem TST-Befund). An einen Arm bzw. einer Körperhälften bildete sich die Pyramidenbahnschädigung im TST-Befund nicht ab, an 3 Armen/Körperhälften ohne Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung wurden Amplituden- und/oder Flächenquotienten unterhalb des Schwellenwertes gefunden. Schlüsselst man die Ergebnisse nach Amplituden- und Flächenquotienten auf, so korrelierten beim Amplitudenquotienten Klinik und gemessener Wert bei 42 Armen/Körperhälften (28-mal auffälliger Quotient bei klinischen Veränderungen, 14-mal unauffälliger Quotient bei klinisch unauffälliger Körperseite), bei 6 Armen nicht (3-mal klinischer Befund ohne auffälligen Messwert, 3-mal Messwert unterhalb der Schwellen ohne klinische Veränderungen). Bei Flächenquotienten korrelierten Messung und klinischer Befund an 44 Armen/Körperhälften (29-mal klinische Veränderungen und auffälliger Messwert, 15-mal unauffälliger klinischer Befund und Messwert) und an 4 Armen nicht (2-mal klinische Befund ohne auffälligen Messwert, 2-mal Messwert unterhalb der Schwelle ohne klinische Veränderungen).

Für die TST ergibt sich in diesen Untersuchung eine Sensitivität von 60 % Pyramidenbahnläsionen bei an SAE Erkrankten zu erkennen (für den Amplitudenquotienten allein von 58 %, für den Flächenquotienten allein von 58 %). Betrachtet man nur wieder die Probandinnen und Probanden mit manifesten Pyramidenbahnläsion als im Sinne der Untersuchung erkrankt, so ergibt sich eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 61 %

(für den Amplitudenquotienten allein eine Sensitivität von 92 % und Spezifität von 61 %; für den Flächenquotienten allein eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 61 %). Betrachtet in der Untergruppe mit manifesten Pyramidenbahnläsionen die Arme/Körperhälften einzeln so ergibt sich eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 82 % (für den Amplitudenquotient allein Sensitivität von 90 % und Spezifität von 82 %; für den Flächenquotienten allein eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 88 %).

**Tabelle 5: Ergebnisse der TST bei der SAE-Gruppe**

	Trippelstimulation			Amplitudenquotient			Flächenquotient		
	n pathol.	Sensit.	Spezif.	n pathol.	Sensit.	Spezif.	n pathol.	Sensit.	Spezif.
<b>SAE gesamt, n=65</b>	39	61 %	-	38	58 %	-	38	58 %	-
<b>mit PBL, n=24</b>	23	93 %	61 %	22	92 %	61 %	22	93 %	61 %
<b>Anzahl betrof- fener Extremi- täten, n=48</b>	33	98 %	82 %	31	90 %	82 %	31	94 %	88 %

PBL: Pyramidenbahnläsionen; AQ: Amplitudenquotient; FQ: Flächenquotient

#### 4.4.2. Gruppe mit Multipler Sklerose

54 der 80 Probandinnen und Probanden zeigten einen Amplituden- und/oder Flächenquotienten unterhalb des Schwellenwertes (Amplitudenquotient 41-mal, Flächenquotient 49-mal unter Schwellenwert) (Abbildungen 7,8). 36 dieser Probandinnen und Probanden zeigte dabei keine Verlängerung der ZML. Nur bei drei (mit EDSS von 3 bzw. 3,5) der 35 Untersuchten mit manifester Pyramidenbahnschädigung wurde kein Amplituden- bzw. Flächenquotient unterhalb des Schwellenwertes gefunden. Ab einem EDSS von 4 (sowie 6 von 9 Untersuchten mit einem EDSS von 3,5) zeigten alle Probandinnen und Probanden einen auffälligen TST-Befund. 22 der Untersuchten zeigten eine auffälligen TST-Befund, davon 15 Untersuchte einen Amplitudenquotienten und 19 Untersuchte einen Flächenquotienten unterhalb des Schwellenwertes ohne das klinische Bild einer Pyramidenbahnläsion. Betrachtet nur die 35 klinisch Betroffenen so zeigen 32 Personen einen auffälligen TST-Befund; davon jeweils 27 einen Amplitudenquotienten und 28 einen Flächenquotienten unter dem Schwellenwert (Tabelle 6). Bei separater Betrachtung der Arme/Körperhälften korreliert der TST- mit dem klinischen Befund bei 59 der 70 Extremitäten. So fand sich an 43

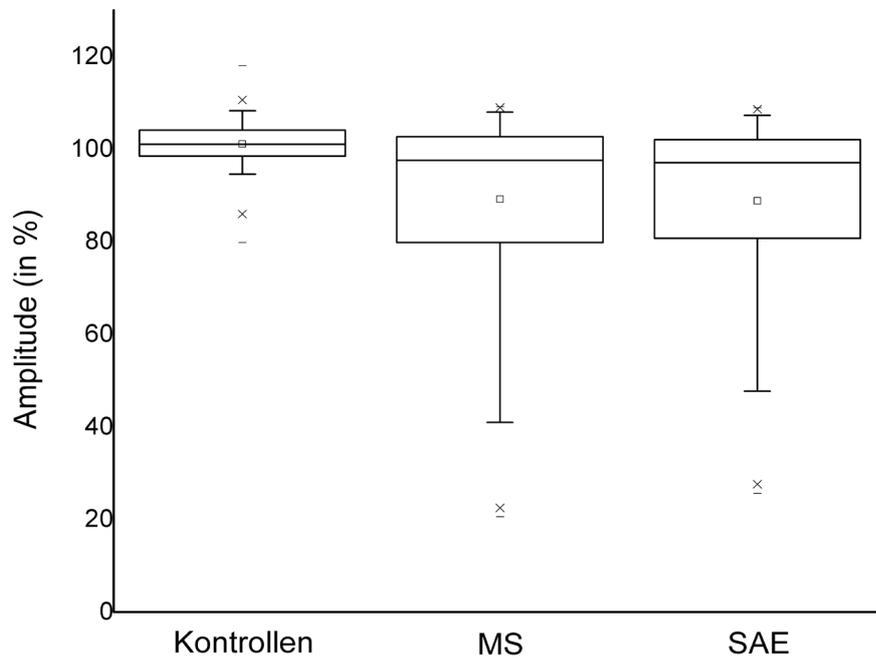
Armen/Körperhälften mit klinisch manifesten Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung ein Amplituden- und/oder Flächenquotient unterhalb des Schwellenwertes, an 16 Armen/Körperhälften ohne Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung fand sich ein unauffälliger TST-Befund. An 6 Armen bildete sich die Pyramidenbahnschädigung im TST-Befund nicht ab, an 5 Armen ohne Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung wurden Amplituden- und/oder Flächenquotienten unterhalb des Schwellenwertes gefunden. Schlüsselt man die Ergebnisse nach Amplituden- und Flächenquotienten auf, so korrelierten beim Amplitudenquotienten Klinik und gemessener Wert bei 55 Armen (37-malig auffälliger Quotient bei klinischen Veränderungen, 18-malig unauffälliger Quotient bei klinisch unauffälliger Körperseite), bei 15 Armen nicht (12-malig klinischer Befund ohne auffälligen Messwert, 3-malig Messwert unterhalb des Schwellenwertes ohne klinische Veränderungen). Bei Flächenquotienten korrelierten Messung und klinischer Befund an 58 Armen (40-malig klinische Veränderungen und auffälliger Messwert, 18-malig unauffälliger klinischer Befund und Messwert) und an 12 Armen nicht (9-malig klinischer Befund ohne auffälligen Messwert, 3-malig Messwert unterhalb des Schwellenwertes ohne klinische Veränderungen).

Für die TST ergibt sich in dieser Untersuchung eine Sensitivität von 68 % zur Detektion einer Pyramidenbahnläsionen bei an MS Erkrankten, für den Amplitudenquotienten allein von 51 % und für den Flächenquotienten allein von 61 % (Tabelle 6). Bei ausschließlicher Betrachtung der Probandinnen und Probanden mit manifesten Pyramidenbahnläsion als im Sinne der Untersuchung erkrankt so ergeben sich eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 51 % für die TST, für den Amplitudenquotienten allein eine Sensitivität von 74 % und eine Spezifität von 66 % sowie für den Flächenquotienten allein eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 58 % (Tabelle 6). Betrachtet in dieser Untergruppe mit manifesten Pyramidenbahnläsionen die Arme/Körperhälften einzeln so ergibt sich eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 73 % für die TST, für den Amplitudenquotienten allein Sensitivität von 76 % und Spezifität von 86 % sowie für den Flächenquotienten allein eine Sensitivität von 82 % und Spezifität von 86 % (Tabelle 6).

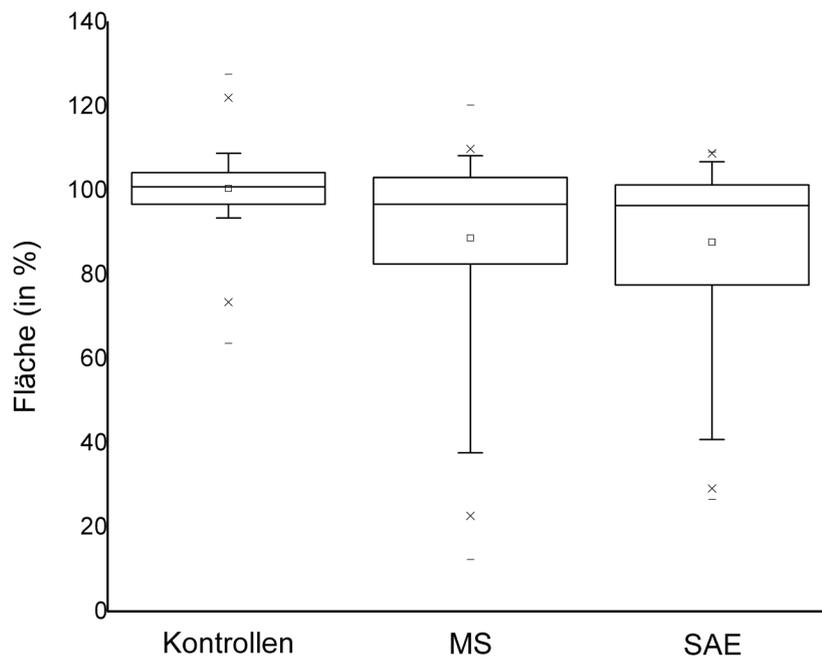
**Tabelle 6: Ergebnisse der TST bei der MS-Gruppe**

	Trippelstimulation			Amplitudenquotient			Flächenquotient		
	n pathol.	Sensit.	Spezif.	n pathol.	Sensit.	Spezif.	n pathol.	Sensit.	Spezif.
<b>MS ges., n=80</b>	54	68 %	-	41	51 %	-	49	61 %	
<b>mit PBL, n=35</b>	32	91 %	51 %	27	74 %	66 %	28	86 %	58 %
<b>Extremität einzeln, n=70</b>	48	96 %	73 %	40	76 %	86 %	43	82 %	86 %

PBL: Pyramidenbahnläsionen; AQ: Amplitudenquotient; FQ: Flächenquotient



**Abbildung 7: Amplituden bei der Trippelstimulation in der Kontrollgruppe und den Probandengruppen (MS und SAE)**



**Abbildung 8: Fläche bei der Trippelstimulation in der Kontrollgruppe und den Probandengruppen (MS und SAE)**

## 5. Diskussion

### 5.1. Setzung der Schwellenwerte

Die an den beiden Gruppen durchgeführten Messungen zeigen im Vergleich der beiden angewandten Methode eine deutliche höhere Sensitivität der TST, insbesondere in der Gruppe der an SAE Erkrankten. Die Spezifität verhält sich bei den beiden Methoden umgekehrt, hier zeigen die Messungen mittels MEP höhere Spezifitätswerte. Dieses Ergebnis ist teils durch gesetzte Vorgaben zu erklären. Die Schwellenwerte bei der TST waren im Hinblick auf eine höhere Sensitivität hoch gewählt worden, nur die unteren 2,5 % der Ergebnisse der Kontrollgruppe wurden als außerhalb des Normbereiches definiert. Die Wahl dieses Wertes ist zwar statisch nicht unüblich, stellt aber letztlich eine Setzung dar. So hätte ein Schwellenwert von 5 % zwar die Gefahr falsch positiver Befunde reduziert, gewünscht war jedoch primär eine hohe Sensitivität. Notwendig wurde diese Setzung primär dadurch, dass die Ergebnisse keine Normalverteilung zeigen und somit keine Standardabweichung angegeben werden konnte. Der obere Schwellenwert sollte theoretisch 100 % betragen, da der MSAP-TST-Test nicht grösser sein kann als MSAP-TST-Kontrolle (siehe Kap. 1). Der aus diesen Werten gebildete Quotient aus zwei MSAP-TST-Kontroll-Werten und fünf MSAP-TST-Test-Werten (somit ergeben sich 10 Werte, von den jeweils der höchste als Ergebnis angesehen wird) hat in den durchgeführten Messungen aber Werte bis zu 109 % ergeben. Dies wurde für die Bestimmung des Schwellenwertes nicht relevant, da nur ein geringer Anteil der Messwerte über der 100 %-Marke lag. Ein oberer Schwellenwert wurde nicht definiert, da Werten über 100 % keine pathologische Bedeutung zugesprochen werden kann. Auch wurden die Werte nicht auf 100 % korrigiert; dies wäre ein nicht zu vertretender Eingriff in die Messergebnisse gewesen. Die Werte über 100 % sind als Summationseffekte kleiner Fehler in den Einzelmessungen anzusehen, wie das Verrutschen der Elektrode auf dem Bauch des Zielmuskels oder über dem Erb'schen Punkt während der Messzyklus. Diese können durch die stimulationsbedingte Bewegung des Armes verursacht (Rösler, 2007) sowie die (als primäre Ursache für die Werte über 100 % anzusehen) durch ungleichmässige Fazilitation (zu deren Einfluss siehe Magistris et al., 1998) während der Stimulationen und Konduktionseffekte bedingt sein (Humm et. al., 2004). Diese Messfehler können –mit Ausnahme der Konduktion- prinzipiell auch falsch niedrige Quotienten verursachen. Da aber von den 10 ermittelten Quotienten jeweils der höchste als Ergebnis der Messung gewählt wird, wird diese häufigere Fehlerquelle in ihrer Auswirkung weit weniger relevant werden.

M. R. Magistris (Magistris et al., 1998) kommt in der die TST vorstellende Studie etwa zu den

gleichen Schwellenwerten, ermittelt diese aber anderweitig. Magistris gibt bei einem Kollektiv vom 22 gesunden Testpersonen (dabei 39 untersuchte Arme) für den Amplitudenquotient 93 %, für den Flächenquotienten 92 % als untere Grenzwerte an (in der vorliegenden Arbeit Grenzen für Amplitudenquotient bei 93,2 %, für Flächenquotienten bei 91,2 % (siehe Kapitel 4.1). Berechnet wurden diese auch in die Literatur eingegangenen Schwellenwerte, an denen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit messen lassen müssen, als 2,5-fache Standardabweichung (SD) des ermittelten Mittelwertes, der bei Amplitudenquotienten 99,1 % und beim Flächenquotienten 98,5 % (in vorliegender Arbeit bei 100 % für den Amplitudenquotienten und 100,5 % für den Amplitudenquotienten) betrug (Magistris et al., 1998). Auch M. R. Magistris gibt Quotienten über 100 % (der höchste 104 % betragend) an. Die SD in den Messungen von M. R. Magistris zeigen niedrige Werte (für den Amplitudenquotienten 2,14, für den Flächenquotienten 2,48) sodass es zu den eng gesetzten Grenzwerten kommt (Magistris et al., 1998). Beim Vergleich der ermittelten SD in Ableitungen zu anderen Handmuskeln fallen diese grösser aus. Bei der TST-Ableitung vom M. interosseus dorsalis I beträgt die SD für den Amplitudenquotienten 2,5 und für den Flächenquotienten 4,9 (Humm et al., 2004). Bei der TST-Ableitung zum M. abductor pollicis brevis beträgt die SD für den Amplitudenquotient 4,7 und für den Flächenquotienten 6,3 (Humm et al., 2004). A. M. Humm benennt als Ursache für diese höheren SD für den M. abductor pollicis brevis Konduktions-Effekte, die er durch die gleichzeitige Stimulation des N. medianus und ulnaris durch die Reizung über Erb verursacht sieht und sich insbesondere an der Thenarmuskulatur bemerkbar machen (Humm et al., 2004). Für den M. interosseus dorsalis I fand A. M. Humm, dass für diesen Muskel eine höhere Vorinnervation bzw. Fazilitation notwendig waren, was als Fehlerquelle angeschuldigt werden kann (Humm et al., 2004). Es scheint generell für Reproduzierbarkeit der Messergebnisse eine isometrische Anspannung des Zielmuskels günstiger zu sein (Rösler, 2007). Die aufgeführten Fakten lassen nun den Rückschluss zu, dass die TST-Ableitung zum ADM deutlich weniger von den dargestellten störenden Faktoren betroffen ist und somit die niedrige SD erklärt ist. Dies stellt nun ein weiteres Argument für die in der vorliegenden Arbeit vorgenommen enge Setzung der Schwellenwerte dar. Als Gesamtfazit bleibt festzuhalten, dass trotz unterschiedlicher Vorgehensweise in der Ermittlung der Schwellenwerte in der grundlegenden Arbeit von M. R. Magistris (Magistris et al., 1998) und der vorliegenden Arbeit sich fast identische Werte ergeben.

## **5.2. Methodische Problematik der vorgenommenen Ermittlung von Sensitivität und Spezifität**

Um Aussagen zur Spezifität der Methoden treffen zu können, wurden im zweiten Teil der Ergebniserhebung nur klinisch Betroffene (Vorliegen einer zentralen Parese, Spastik oder Pyramidenbahnzeichen) als an einer Pyramidenbahnläsion erkrankt angesehen. Dieses Vorgehen zieht seine Berechtigung daraus, dass nicht jeder an einer MS oder SAE-Erkrankte an einer Pyramidenbahn leiden muss, auch wenn dies für die SAE aufgrund ihrer flächenhaften, subkortikalen Ausdehnung wahrscheinlich ist. Im Gegensatz dazu gehört die Pyramidenbahnläsion zur den die Krankheit definierenden Fakten einer amyotrophen Lateralsklerose. Ein potentieller Fehler kann jedoch entstehen, wenn subklinisch betroffene Probandinnen und Probanden in die falsche Gruppe eingeordnet werden. Dieser Fehler betrifft den Untersuchungsgang bei beiden Verfahren, da die identische Personengruppe untersucht wird. Die ermittelten Werte sind somit zum Vergleich der beiden Methoden geeignet, stellen aber keine absoluten Werte für die Spezifität und Sensitivität der Methoden bei den untersuchten Krankheitsbildern dar. Ein weiteres Problem dieses Vorgehens ist es, dass auch Probandinnen und Probanden der Gruppe der Erkrankten zugeordnet wurden, auch wenn diese die Zeichen der Pyramidenbahnschädigung nur an der unteren Extremitäten zeigten. Aufgrund der somatotopischen Gliederung der Pyramidenbahn wäre es möglich, dass die zu den Armen ziehenden Bahnanteile, an denen ausschließlich die Messungen vorgenommen wurden, nicht geschädigt sind. Auch hier würde der Fehler beider Methoden gleichermaßen zutreffen, sodass sich dieses nicht nachteilig auf die Vergleichbarkeit auswirkt. Die im dritten Schritt der Ergebnisgewinnung vorgenommene separate Betrachtung der Körperseite bzw. Arme, die zu einer deutlichen Zunahme des Datenmaterial führt, erweitert das Spektrum der bereits oben diskutierten Problematiken nicht. Auch hier wird die Vergleichbarkeit nicht beeinträchtigt. Das Vorgehen, Körperseiten einer Person einzeln zu betrachten, kann aber per se als methodisch fragwürdig angesehen werden.

## **5.3. Vergleich der Sensitivität von klassischen MEP und TST**

Die MEP zeigen in der vorliegenden Untersuchung in der Gruppe der am SAE Erkrankten eine Sensitivität von 17 %, bei den an MS Erkrankten ist eine Sensitivität von 30 % bei Pyramidenbahnläsionen zu erkennen. Für die TST liegen die Werte in der SAE-Gruppe bei 61 % (Amplitudenquotient allein bei 58 %, Flächenquotient allein bei 58 %) und in der MS-Gruppe bei 68 % (Amplitudenquotient allein bei 51 %, Flächenquotient allein bei 61 %). Berücksichtigt man die Tatsache, dass nicht zwingend alle an einer SAE oder MS Erkrankten eine

Pyramidenbahnläsion aufweisen müssen (siehe oben) und betrachtet nur die Probandinnen und Probanden mit klinischen Zeichen dafür, so betragen die Sensitivitätswerte bei den MEP in SAE-Gruppe 25 %, in der MS-Gruppe 43 %, bei der TST in der SAE-Gruppe 96 % (Amplitudenquotient allein bei 92 %, Flächenquotient allein bei 96 %) und in der MS-Gruppe 91 % (Amplitudenquotient allein bei 74 %, Flächenquotient allein bei 86 %). Werden die Sensitivitätswerte für die separat betrachteten Körperseiten berechnet betragen diese bei den MEP in der SAE-Gruppe 26 %, in der MS-Gruppe 43 %, bei der TST in der SAE-Gruppe 98 % (Amplitudenquotient allein bei 90 %, Flächenquotient allein bei 94 %), in der MS-Gruppe 96 % (Amplitudenquotient allein bei 76 %, Flächenquotient allein bei 82 %). Damit zeigt sich die TST deutlich sensitiver in der Detektion klinisch manifester Pyramidenbahnläsionen. Bei Bildung eines Quotienten aus den Sensitivitätswerten beider Verfahren zeigt sich die TST 4-fach bzw. 3,77-fach (bei separater Betrachtung der Körperseiten) sensitiver in der Detektion von Pyramidenbahnläsionen in der SAE-Gruppe im Vergleich zu MEP. In der MS-Gruppe war die TST 2,12-fach bzw. 2,23-fach (bei separater Betrachtung der Körperseiten) sensitiver.

Der Gruppenumfang der an SAE-Erkrankten mit klinisch manifesten Pyramidenbahnläsionen ist mit 24 Personen eher gering. So die Arme einzeln betrachtet werden, ergibt sich mit 48 Armen erst eine statistisch hinreichende Größe. Dennoch zeigen sich Sensitivitätswerte nicht relevant unterschiedlich bei den beiden Vorgehensweisen (bei den MEP 25 % zu 26 %, bei der TST 96 % zu 98 %). In der Gruppe der an MS Erkrankten verhält es sich bei den MEP ebenso (43 % zu 43 %), bei der TST steigt der Wert für die Sensitivität leicht (von 91 % auf 96 %), so die Arme einzeln betrachtet werden und der Gruppenumfang steigt (von n = 35 auf n = 70). Warum die Sensitivität der TST insbesondere in der SAE-Gruppe höher ist kann die vorliegende Arbeit nicht sicher beantworten. Vermutlich ist die diffuse, aus vielen Einzelläsionen konfluierende mikroangiopathische Schädigung für die MEP schlechter zu fassen als die eher flächige Schädigung durch einen entzündlichen Herd im Rahmen der MS. Wie bei elektrophysiologischen Untersuchungen üblich werden MEP-Latenzen bei der ersten Abweichung von der Grundlinie gemessen. Dabei gibt die ZML die am schnellsten leitenden Pyramidenbahnanteile wieder. Eine einzelne punktuelle, auch wenn diese gehäuft auftritt, Schädigung wird sich dabei nicht so relevant bemerkbar machen, wie eine längerstreckige Schädigung der Fasern. Zudem schädigt die MS in ihrem Verlauf primär die Myelinisierung der Fasern, was sich insbesondere auf die Leitungsgeschwindigkeit auswirkt. Bei der TST spielt die Leitungsgeschwindigkeit nur hinsichtlich der Kollisionszeiten eine Rolle. Den Verlust der Fasern in der Pyramidenbahn muss die ZML nicht fassen, so bei einer diffus punktuellen Schädigung noch hinreichend schnell leidende Fasern übrig sind. Der Faserverlust wäre durch eine Amplitudenminderung des abgeleiteten Potentials fassbar, die MEP-Amplituden können aber

aufgrund der Desynchronisierung (siehe Kap. 1) eine solche Problematik nicht hinreichend reproduzierbar abbilden.

In einer 271 Probandinnen und Probanden mit Pyramidenbahnläsion verschiedener Ursache umfassenden Studie zeigte sich die TST 2,75-mal sensitiver als die klassischen MEP (Magistris et al., 1999). Es muss jedoch erwähnt werden, dass bei der Befundung der MEP auch Amplitudendifferenzen eingegangen wären, die in der vorliegenden Arbeit nicht herangezogen wurden. Dieser Wert errechnete sich aus 489 Ableitungen zum ADM (dabei fanden sich nur an 221 Körperseiten Paresen oder Pyramidenbahnzeichen). Im Probandenkollektiv waren auch 116 an MS Erkrankte (mit 221 Ableitungen) und 27 Probandinnen und Probanden (mit 49 Ableitungen) mit zerebrovaskulären Erkrankungen eingeschlossen (Magistris et al., 1999). Hinsichtlich der Genese schlüsseln die Studien die zerebrovaskulären Erkrankungen nicht weiter auf, was die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit, bei der nur die Mikroangiopathie durch Arteriosklerose untersucht wurde, einschränkt. Berechnet man die Sensitivitäten für die einzelnen Gruppen der von M. R. Magistris und seiner Arbeitsgruppe vorgelegten Daten (Magistris et al., 1999) ergibt sich in der Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen für die MEP eine Sensitivität 22 % (in vorliegenden Arbeit 17 %) und für die TST von 55 % (in vorliegenden Arbeit 61 %). Für die MS-Gruppe ergibt sich für die MEP eine Sensitivität von 27 % (in vorliegender Arbeit 30 %) und für die TST von 52 % (in vorliegender Arbeit 68 %). Die TST zeigt sich somit in der Arbeit von Magistris in der Gruppe mit zerebrovaskulären Erkrankungen 2,5-mal, in der Gruppe der mit MS 1,93-mal sensitiver (Magistris et al., 1999); in der vorliegenden Arbeit liegen die vergleichbaren Werte für die SAE-Gruppe bei 3,24-fach und für die MS-Gruppe 2,67-fach). Die absoluten Werte für die Sensitivität zeigen sich somit (mit Ausnahme der etwas geringeren Sensitivität der TST in der MS-Gruppe) gleich zu denen der vorliegenden Arbeit, die Quotienten im Vergleich beider Verfahren sind in der vorliegenden Arbeit deutlich höher. Wie bereits zuvor erläutert können die erhobenen Sensitivitätswerte aufgrund methodischer Probleme nicht primär als absolute Werte benutzt werden. Hier zeigt die vorliegende Arbeit für die untersuchten Krankheitsbilder einen deutlicheren Vorteil die Sensitivität betreffend als es bislang in der Literatur (Magistris et al., 1999) beschrieben war und der Vergleich möglich ist.

Neuere Studien zeigen für TST eine hohe Sensitivität zur Detektion klinisch relevanter, zerebrovaskulärer Läsionen am Beispiel vaskulärer (sekundärer) Parkinsonsyndrome (Jang et al., 2014) oder motorischer (und kognitiver) Defizite (insb. im Hinblick auf den Langzeitverlauf) bei MS (Schlaeger et al., 2013; Hofstadt van Oy et al., 2015), führen aber keine Vergleich zu den klassischen MEP durch. Für Pyramidenbahnläsionen anderer Genese konnte bei der Amyotrophen Lateralsklerose eine ähnlich hohe Sensitivität für TST wie der Fasertrakt-MRT

gezeigt werden (Grapperon et al., 2014), auch zur Detektion des Kennedy-Syndrom hat sich die TST als hoch sensitiv erwiesen (Xu et al., 2015).

#### **5.4. Sensitivität für klinisch nicht manifeste Läsionen**

Bei ausschließlichem Einschluss der Probandinnen und Probanden einer Erkrankungsgruppe mit klinischer Pyramidenbahnläsion steigen für beide Verfahren die Sensitivitätswerte an. Dieser Befund überrascht nicht, da sich bei beiden Verfahren eine Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung und der Ausprägung des pathologischen Messbefundes zeigt, wie es diese Arbeit übereinstimmend mit den Daten von M.R. Magistris belegt (Magistris et al., 1999). So verhalten sich die ermittelten Werte für Amplituden- und Flächenquotienten in der TST gegenläufig, bzw. die ZML gleichläufig zum EDSS, und sind somit als Maß für die Schwere der Krankungsausprägung einzuordnen. Der Quotient, der aus den Sensitivitätswerten der beiden Verfahren gebildet wird, wird unter diesen Voraussetzungen eher geringer. So nur die manifest klinisch Erkrankten als erkrankt angesehen werden gleichen sich beide Verfahren hinsichtlich der Sensitivität an, wobei insgesamt noch eine höhere Sensitivität für die TST erhalten bleibt. Dieser Vorsprung nimmt aber mit zunehmender Ausprägung der klinischen Symptomatik einer Pyramidenbahnschädigung ab (ab einem EDSS von 4,5 unterscheiden sich beide Verfahren in der vorliegenden Untersuchung praktisch nicht mehr). Dies legt nahe, dass der diagnostische Vorteil der TST, wie sich dieser in einer höheren Sensitivität ausdrückt, nicht nur bei den klinisch leicht betroffenen Erkrankten vorhanden ist, sondern auch bei klinisch nicht manifest Erkrankten. Damit ist ein entscheidender Punkt angesprochen, den ein apparatives Verfahren leisten soll: das Erbringen von Zusatzinformationen über den klinischen Befund hinaus. Dies scheint die TST, nach den hier aufgezeigten Ergebnissen, möglicherweise besser zu leisten als die klassischen MEP.

#### **5.5. Vergleich der Spezifität von klassischen MEP und TST**

Für die Probandengruppe mit SAE erbringen die MEP eine höhere Spezifität für den Nachweis einer Pyramidenbahnläsion (hinsichtlich der methodischen Problematik bei der Berechnung der Werte siehe Kapitel 5.1.). Diese zeigt sich sowohl wenn die Betroffenen als Einheit (87 % versus 61 % bei der TST, für Amplituden- und Flächenquotienten separat ergeben sich ebenfalls 61 %), als auch wenn die betroffenen Körperhälften einzeln betrachtet werden (94 % versus 82 % bei der TST, für Amplituden- und Flächenquotienten separat ergeben 82 % bzw. 88 %). In der MS-Gruppe zeigen die MEP ebenfalls die höhere Spezifität im Vergleich zur TST. Bei Betrachtung der Erkrankten als Einheit errechnet sich ein Wert für die MEP von 80 %, für die

TST von 51 % (für Amplituden- und Flächenquotienten separat ergeben sich 66 % bzw. 58 %), bei der Betrachtung der erkrankten Körperhälften einzeln für die MEP ein Wert von 89 %, für die TST von 73 % (für Amplituden- und Flächenquotienten separat ergeben sich jeweils 86 %). Dieses Ergebnis überrascht nicht, da bei der Setzung der Schwellenwerte für die TST primär auf eine hohe Sensitivität geachtet wurde (siehe 5.1) und somit schlechtere Werte für Spezifität in Kauf genommen wurden.

In der Zusammenschau der Ergebnisse ist jedoch festzuhalten, dass zwar in beiden Probandengruppen ein Vorteil für die klassischen MEP hinsichtlich der Spezifität besteht, dessen Ausprägung aber hinter der Überlegenheit der Sensitivität der TST zurücksteht. So zeigt sich die Spezifität der klassischen MEP in der SAE-Gruppe 1,43-fach (Erkrankte als Einheit) bzw. 1,15-fach (Körperseiten einzeln betrachtet) höher als die der TST. Bildet man die entsprechenden Quotienten für die Sensitivitätswerte, zeigt sich bei SAE die TST 3,84-fach bzw. 3,77-fach höher als die der MEP. In der MS-Gruppe ergibt sich der gleiche Befund, einer 1,57-fach bzw. 1,22-fach höheren Spezifität der MEP steht eine 2,12-fach bzw. 2,23-fach höhere Sensitivität der TST gegenüber. Die Zahlen zeigen auch, dass sich der Spezifitätsvorsprung der MEP in der größeren Untersuchungsgruppe (wenn die Körperhälften separat untersucht werden) verringert (ein Trend, der sich für die MEP bei der Sensitivität nicht zeigt). In der Literatur gibt es zur Frage der Spezifität der TST keine Daten, die zum Vergleich heran gezogen werden könnten. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die TST in den beiden untersuchten Gruppen das bessere Gleichgewicht zwischen Sensitivität (welche hoch ist) und Spezifität (mit mittleren bis hohen Werten) zeigt als die klassischen MEP.

## **5.6. Vergleich zwischen Amplituden- und Flächenquotienten untereinander und zu den klassischen MEP hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität**

Vergleicht man die Sensitivitätswerte des Flächen- und Amplitudenquotienten miteinander hinsichtlich der Detektion von Pyramidenbahnläsionen, zeigt sich in der SAE-Gruppe nur bei der Einzelbetrachtung der Körperhälften eine geringe Differenz, der kein Aussagewert zukommt: Sensitivität 90 % für den Amplitudenquotienten versus 94 % für den Flächenquotienten (Quotient: 1,04). In MS-Gruppe sind die Differenzen ausgeprägter. Dort zeigt sich eine Überlegenheit des Flächen- über den Amplitudenquotienten die Sensitivität betreffend von 86 % versus 74 % (1,16-mal sensitiver) bei klinisch Betroffenen, 82 % versus 76 % (1,08-mal sensitiver) bei Einzelbetrachtung der Körperhälften. Hinsichtlich der Spezifität zeigt sich in der SAE-Gruppe nur bei der Einzelbetrachtung der Körperhälften ein Unterschied der

Spezifität zugunsten des Flächenquotienten: 88 % versus 82 % (somit Flächenquotient 1,07-fach sensitiver). Die Spezifität differiert in der MS-Gruppe nur bei den klinisch Betroffenen, wie aufgrund der Sensitivitätswerte zu erwarten, zugunsten des Amplitudenquotienten: 66 % versus 58 % (1,14-mal spezifischer). Die Unterschiede zwischen Amplituden- und Flächenquotienten sind somit insgesamt gering. Es zeigt sich eine leichte aber nicht signifikante Überlegenheit für den Flächenquotient hinsichtlich der Sensitivität, die sich in der numerisch größeren Gruppe, der MS-Gruppe, deutlicher zeigt. Dies ist primär mit durch Messfehler nicht zu erklären, so nicht eine schlechtere Untersuchbarkeit der MS-Gruppe unterstellt wird. Dieser Befund wird aber dadurch deutlich abgeschwächt, dass mit der Vergrößerung der Anzahl (klinisch Betroffen mit  $n = 35$  versus Einzelbetrachtung der Körperhälften mit  $n = 70$ ) diese Unterschiede verschwinden. Der Grund, warum insbesondere bei am MS-Erkrankten bei der Bestimmung des Amplitudenquotienten vermehrt falsch negative Befunde auftreten, kann die vorliegende Arbeit nicht beantworten. Es kann nur vermutet werden, dass eine übermäßige Fazilitation das entscheidende Problem darstellt, da diese die Amplitude mehr als die Fläche unter der Kurve beeinflusst.

Im Vergleich zum klassischen MEP zeigen sich die beiden Komponenten der TST, sowohl der Amplituden- als auch der Flächenquotient sensitiver, wenn auch geringerer ausgeprägt als in Kombination (siehe Kapitel 5.3.). In der Gruppe der an SAE Erkrankten zeigt sich der Amplitudenquotient in den Untergruppen 3,68-fach (Erkrankte) und 3,46-fach (Einzelbetrachtung der Körperseiten) sensitiver als die klassischen MEP. Für den Flächenquotienten errechnet sich für die Untergruppen eine 3,72-fach und eine 3,61-fach höhere Sensitivität. In der Gruppe der an MS Erkrankten zeigt sich für den Amplitudenquotienten eine 1,72 (Erkrankte) bzw. 1,77-fache (Einzelbetrachtung der Körperseiten) höhere Sensitivität. In dieser Gruppe errechnen sich für den Flächenquotienten in den Untergruppen eine 2-fach und eine 1,91-fach höhere Sensitivität. Hinsichtlich der Spezifität zeigen wiederum (siehe Kapitel 5.5.) die klassischen MEP die höheren Werte. In der SAE-Gruppe sind diese 1,43-fach (alle Erkrankten) bzw. 1,15-fach (Einzelbetrachtung der Körperseiten) spezifischer als der Amplitudenquotient und 1,43-fach bzw. 1,07-fach spezifischer als der Flächenquotient. In der MS-Gruppe ergeben sich eine 1,21-fach bzw. 1,03-fach höhere Spezifität im Vergleich zum Amplitudenquotienten sowie eine 1,38-fach bzw. 1,03-fach höhere Spezifität im Vergleich zum Flächenquotienten. Weitere Aspekte zu denen, die zu Beginn des Absatzes sowie in den Kapiteln 5.3. und 5.5. diskutiert wurden, ergeben sich aus diesen Werten nicht.

## 6. Zusammenfassung

In beiden untersuchten Gruppen der an Multiple Sklerose als auch an SAE Erkrankten zeigt sich die TST sensitiver als die klassischen MEP im Nachweis klinisch manifester Läsionen der Pyramidenbahn. Dies stellt sich sowohl in der vorliegenden Untersuchung in der SAE-Gruppe (4-fach höhere Sensitivität) als auch in der MS Gruppe (2,12-fach höhere Sensitivität) der TST gegenüber den MEP dar, wenn alle Untersuchten mit Pyramidenbahnläsionen betrachtet werden. Werden die pyramidal betroffenen Extremitäten einzeln betrachtet ergibt sich eine 3,77-fach höhere Sensitivität der TST im Vergleich zur MEP in der SAE-Gruppe sowie eine 2,23-fach höhere Sensitivität in der MS-Gruppe. Die Überlegenheit zeigt sich schon für die Einzelkomponenten der TST in den Amplituden- und Flächenflächenquotienten. Dies deckt sich mit zuvor ermittelten Daten, die der TST insgesamt unter Einbezug verschiedener Krankheitsbilder eine 2,75-fach höhere Sensitivität im Vergleich zu den klassischen MEP zuschreiben (Magistris et al., 1999). Da sich eine höhere Sensitivität der TST insbesondere bei klinisch nur leicht betroffenen Probandinnen und Probanden zeigt, ist zu vermuten, dass das Verfahren den klassischen MEP hinsichtlich der Sensitivität auch bei klinisch nicht betroffenen Probandinnen und Probanden überlegen ist. Hinsichtlich der Spezifität zeigen die klassischen MEP zwar die besseren Werte, dies ist jedoch zumindest partiell durch die Festlegung der Schwellenwerte für die TST bedingt. Der Effekt einer höheren Sensitivität ist jedoch bei der TST deutlich ausgeprägter als die Unterlegenheit in der Spezifität. In SAE-Gruppe zeigen Probandinnen und Probanden mit Pyramidenbahnläsionen bei der TST eine 3,77-fach höhere Sensitivität, aber nur eine 1,43-fach niedrigere Spezifität im Vergleich zu den MEP. In der MS-Gruppe entspricht im Vergleich beider Verfahren eine 2,12-fach höhere Sensitivität einer nur 1,57-fach niedrigeren Spezifität im Nachweis der Pyramidenbahnläsionen. Bei isolierter Betrachtung klinisch pyramidal betroffener Extremitäten zeigt sich bei höherer Untersuchungszahl der Nachteil der Trippelstimulation in der Spezifität gegenüber den MEP rückläufig. Die TST zeigt in der vorliegenden Arbeit eine günstigere Relation zwischen Sensitivität und Spezifität als die klassischen MEP. Die diagnostische Überlegenheit der TST gegenüber den klassischen MEP zum Nachweis von Pyramidenbahnläsionen bleibt somit trotz etwas geringerer Spezifitätswerte bestehen. In der Betrachtung der Ergebnisse ergibt sich die begründete Vermutung, dass die Trippelstimulation im Vergleich zur klassischen Magnetstimulation in der klinischen Routine die sensitivere Methode zum Nachweis auch klinisch nicht manifester Pyramidenbahnläsionen darstellt.

## Literaturverzeichnis

Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JI (1987) Physiological basis of motor effects of transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20: 74-93.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet* 1: 1106-1107.

Bickford RG, Freeming BD (1965) Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference of Medical Electronics in Biology and Engineering* p 112.

Bühler R, Magistris MR, Truffert A et al. (2001) The triple stimulation technique to study central motor conduction to the lower limb. *Clinical Neurophysiology* 112: 938-949.

Claus D (1990) Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve* 13: 1125-1132.

De Leeuw FE, de Groot, Bot ML et al. (2000) Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *J Neurology* 274 (4): 291-296

Di Lazzaro V, Oliveriero A, Pilato F et al. (2004) The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology* 115: 255-266.

Grapperon AM, Verschueren A, Duclos Y, et al. (2014) Association between structural and functional corticospinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis assessed by diffusion tensor MRI and triple stimulation technique. *Muscle Nerve* 49 (4): 551-557.

Gualtierotti T, Paterson AS (1954) Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J Physiol* 125: 278-291.

Hess CW: Die transkranielle Stimulation der motorischen Kortex mit Magnetfeldimpulsen. Habilitationsschrift Universität Bern, Bern, 1987.

Hess CW: Motorisch evozierte Potentiale. In: Stöhr M, Dichtganz J, Diener HC, Hess CW (Hrsg): *Evozierte Potentiale*. Springer; Heidelberg, 2005, S. 539-597.

Hitzig E: Untersuchungen über das Gehirn. *Abhandlungen physiologischen und pathologischen Inhalts*. Hirschwald, Berlin, 1874.

Hofstadt van Oy U, Keune PM, Muenssinger J, Hagenburger D, Oschmann P (2015) Normative data and long-term-retest reliability of the triple stimulation technique (TST) in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiologie* 126 (2): 356-364.

Humm AM, Z'Graggen WJ, von Hornstein NE et al (2004) Assessment of central motor conduction to intrinsic hand using the triple stimulation technique: normal values and repeatability. *Clinical Neurophysiology* 115: 2558-2566.

Jang W, Park J, Kim JS, Youn J, Oh E, Jo KD, Lee MK, Kim HT (2014) Triple stimulation technique findings in vaskular Parkinsonism and Parkinson`s disease. *Clinical Neurophysiology* 125 (9): 1834-1839.

Jansen O, Brückmann H: Ischämische Hirnerkrankungen. In: Sator K (Hrsg): *Neuroradiologie*. Thieme, Stuttgart-New York; 2006, S.140-156.

Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, Myers JP (1998) Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying true target muscle. A demonstration and a method improving the study of Motor evoked potentials. *Brain* 121: 437-450.

Magistris MR, Rösler KM, Truffert A et al. (1999) A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain* 122: 265-279.

Merton PA, Merton HB (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285:227.

Öberg PA (1973) Magnetic stimulation of nerve tissue. *Med Biol Eng* 11: 55-64.

Penfield W, Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389-443.

Pohlmann CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurologie* 58(6): 840-846.

Rösler KM, Petrow E, Mathis J, et al. (2002) Effect of discharge dechRONisation on the size of motorevoked potentials: an analysis. *Clinical Neurophysiology* 113: 1680-1687.

Rösler KM: Triple-Stimulationstechnik. In: Siebert H, Ziemann U (Hrsg): *Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer, Heidelberg, 2007, S.119-131.

Rothwell JC, Day BL, Thomson PD, Marsden CD (1989) Interruption of motor programmes by

electrical or magnetic brain stimulation in man. *Prog Brain Res* 80: 467-472.

Schlaeger R, Hartmeier M, Fuhr P (2013) Superficial brain stimulation in multiple sclerosis. *Handb Clinical Neurol*.116: 577-584.

Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB (2003) Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 28: 201-205.

Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y et al. (2005) Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 36: 2681-2686.

Z'Graggen WJ, Humm AM, Durisch N et al. (2005) Repetitive spinal motor neuron discharges following single transcranial magnetic stimuli: a quantitative study. *Clinical Neurophysiology* 116:1628-1637.

Xu Y, Zhang S, Fan D (2015) Upper motor neuron involvement in Kennedy disease evaluated by triple stimulation technique (Artikel in Chinesisch, Nutzung einer englischen Übersetzung). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*19; 95 (19): 1522-1525.

Ziemann U, Rothwell JC. (2000) I-waves in motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 17: 397-405.

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Zierz)

**Thesen der Dissertation**

**Vergleich zwischen klassischen, motorisch evozierten Potentialen (MEP)  
und Trippelstimulationstechnik (TST) hinsichtlich Sensitivität und  
Spezifität zur Detektion von Pyramidenbahnläsionen bei an  
Multipler Sklerose und vaskulärer Enzephalopathie Erkrankten**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Richard Wilhelm Ibe  
geboren am 03.10.1964 in Sindelfingen

## Thesen

- 1.) Die Trippelstimulationstechnik (TST), ein Verfahren zur Erzeugung motorisch evozierter Potentiale, das mittels einer Kollisionstechnik störende Effekte ausschaltet, kann somit bei den erzeugten Potentialen Amplitude und die Fläche unter der Kurve als Ergebnisparameter nutzen. Diese Besonderheit ist bei der Anwendung der klassischen magnetisch evozierten Potentiale (MEP) nicht möglich. Die TST zeigt gegenüber den klassischen MEP eine höhere Sensitivität im Nachweis klinisch manifester Pyramidenbahnläsionen bei an vaskulärer Enzephalopathie (SAE) Erkrankten und an Multipler Sklerose (MS) Erkrankten.
- 2.) Diese höhere Sensitivität zeigt die TST bei den beiden Krankheitsgruppen schon in ihren Einzelkomponenten, dem Amplituden- und Flächenquotienten. Diese werden als Ergebnisse der TST-Messung gewonnen und berechnen sich aus dem maximalen Wert (für Amplitude und Fläche unter der Kurve), wie dieser durch eine motorische Neurographie bestimmt werden kann (MSAP) und der jeweiligen Messung.
- 3.) Die TST zeigt sich insbesondere auch sensitiver in der Detektion klinisch nicht manifester Pyramidenbahnläsionen bei an vaskulärer Enzephalopathie und MS Erkrankten als die klassischen MEP. Somit stellt sie im Vergleich das Verfahren mit dem höheren Informationsgewinn in der klinischen Diagnostik dar.
- 4.) Diese diagnostische Überlegenheit der TST wird nicht durch die etwas höhere Spezifität der klassischen MEP aufgehoben, da letztere deutlich geringer ausgeprägt ist als die höhere Sensitivität der TST.
- 5.) Die Ergebnisse legen die begründete Vermutung nahe, dass die Trippelstimulation im Vergleich zur klassischen Magnetstimulation in der klinischen Routine auch die sensitivere Methode zum Nachweis klinisch nicht manifester Pyramidenbahnläsionen darstellt.

## Lebenslauf

**Name** Richard Wilhelm Ibe  
**Geburtsdatum** 03.10.1964  
**Geburtsort** Sindelfingen  
**Nationalität** deutsch  
**Konfession** römisch-katholisch

### Studium

06.05.1998 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
24.04.1995 Diplom in katholischer Theologie  
ab 10/91 Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität und katholische Theologie an Philosophisch-Theologischen Hochschule St. Georgen in Frankfurt (Main)  
06/87 bis 09/91 katholische Theologie (Diplomstudiengang) und Philosophie Magister an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg

### Berufstätigkeit

seit 04/11 Facharzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Halle (Prof. Zierz)  
08/09 bis 03/11 Facharzt an der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg (Prof. Kluge)  
02/09 bis 07/09 Vertragsarzt (Funktionsoberarzt) an der Klinik für Neurologie des Bundeswehrkrankenhauses in Hamburg (Dr. Duwe)  
30.01.2009 Anerkennung als Facharzt für spezielle neurologische Intensivmedizin  
21.02.2007 Anerkennung als Facharzt für Neurologie  
11/05 bis 10/08 Assistenzarzt, dann Facharzt in Weiterbildung an der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie des Klinikums Darmstadt (Prof. Claus)  
11/04 bis 10/05 Assistenzarzt in Weiterbildung an Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Bürgerhospitals in Friedberg/Hessen (Dr. Knoll)  
09/00 bis 02/04 Assistenzarzt in Weiterbildung an der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie des Klinikums Darmstadt (Prof. Claus)  
12/98 bis 09/00 AIP und Assistenzarzt in Weiterbildung an der Klinik für Neurologie und neurologische Geriatrie des Klinikums Hanau (PD Dr. Baas)

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle (Saale), den

Richard Wilhelm Ibe

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den

Richard Wilhelm Ibe

## **Danksagung**

Für ein stets offenes Ohr, die Beratung und fruchtbare Diskussion betreffs inhaltlicher und formaler Fragen, die Schaffung von Freiräumen und die große Geduld mit meiner Langsamkeit möchte ich Herrn Professor Zierz danken. Ohne diese Unterstützung wäre diese Arbeit wohl nie zustande gekommen. Bei Herrn Professor Claus, meinem klinischen Lehrer, möchte ich mich für die Anregung zu dieser Arbeit bedanken, mich in meinem fortgeschrittenen Alter doch noch zum Beginn einer medizinischen Promotion zu bewegen, sowie für die Bereitstellung der dafür notwendigen Infrastruktur. Herrn Professor Wienke danke ich die kompetente Beratung die Statistik der Arbeit betreffend, die Ermunterung, die Möglichkeiten der Statistik zu nutzen. Herrn Hensel gehört mein Dank für die Hilfe beim Erstellen der Graphiken sowie bei den statistischen Berechnungen.