

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Einfluss von Alter und Polyneuropathie auf zeitliche  
Wahrnehmungsschwellen somatosensorischer und kinästhetischer  
Stimuli und propriozeptive Leistungsfähigkeit**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von

Teresa Elisabeth Wind

aus Nördlingen

Würzburg, Februar 2020

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Zeller  
Koreferentin: Fr. Prof. Dr. med. Cordula Matthies  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 7.Juli 2020

Die Promovendin ist Zahnärztin

Gewidmet:  
Meinem lieben Ehemann Alexander  
und  
meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Propriozeption und anatomische Grundlagen sensibler Bahnen	1
1.2. Zeitliche kinästhetische Wahrnehmungsschwelle (TDMT)	5
1.3. Zeitliche taktile Wahrnehmungsschwelle (STDT)	6
1.4. Polyneuropathie	7
1.4.1. Definition	7
1.4.2. Epidemiologie	7
1.4.3. Einteilung der PNP	7
1.4.4. Symptome	9
1.4.5. Diagnostik	9
1.5. Physiologische Veränderungen des Nervensystems im Alter	10
1.6. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	12
<b>2. Probanden, Material und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1. Gruppe der gesunden Probanden	14
2.2. Gruppe der Polyneuropathie-Patienten	14
2.3. Oldfield-Fragebogen/Händigkeitsfragebogen	16
2.4. Neunlochstecktest (NHPT)	16
2.5. Propriozeption	17
2.5.1. Goniometer der oberen Extremität	20
2.5.2. Goniometer der unteren Extremität	20
2.5.3. LED- Aufgabe	21
2.5.4. PFEIL- Aufgabe	22
2.5.5. PASSIV- Aufgabe	24
2.6. Zeitliche Wahrnehmungsschwellen	25
2.6.1. Zeitliche taktile Wahrnehmungsschwelle (STDT)	25
2.6.2. Zeitliche kinästhetische Wahrnehmungsschwelle (TDMT)	26

2.7. Neurophysiologische Standardmessungen der klinischen Routine.....	28
2.7.1. Somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP).....	28
2.7.1.1. Medianus-SSEP.....	29
2.7.1.2. Tibialis-SSEP.....	29
2.7.2. Neurographien.....	29
2.7.2.1. Motorische Neurographie des N. tibialis.....	30
2.7.2.2. Sensible antidrome Neurographie des N. suralis.....	30
2.8. Statistische Auswertung.....	31
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
3.1. Gruppe gesunder Probanden.....	32
3.1.1. Ergebnisübersicht der erhobenen Daten.....	33
3.1.2. Korrelationen mit dem Alter.....	34
3.2. PNP-Gruppe.....	37
3.2.1. Ergebnisübersicht der erhobenen Daten.....	37
3.3. Vergleich der Gruppe gesunder Probanden mit der PNP-Gruppe.....	38
3.3.1. Ergebnisübersicht der erhobenen Daten.....	39
3.3.2. Gruppenvergleiche.....	41
3.4. Gruppe gesunder Probanden und PNP-Patienten:	
Korrelationen der propriozeptiven Aufgaben mit den zeitlichen	
Wahrnehmungsschwellen.....	43
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>49</b>
4.1. Einleitung.....	49
4.2. Fortgeschrittenes Alter zeigt erhöhte STDT/TDMT Werte.....	50
4.3. Polyneuropathie ist assoziiert mit erhöhten STDT/TDMT- und	
Propriozeptionswerten.....	52
4.4. Höhere zeitliche Diskriminationsschwellen gehen mit schlechterer	
aktiver propriozeptiver Leistung einher.....	55
4.5. Schlussfolgerung.....	57

<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>58</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>68</b>
7.1. Publikation.....	68
7.2. Händigkeitsfragebogen nach Oldfield.....	69
7.3. Abkürzungsverzeichnis.....	70
7.4. Abbildungsverzeichnis.....	72
7.5. Tabellenverzeichnis.....	75
7.6. Abdruckgenehmigung.....	76

# 1. Einleitung

## 1.1. Propriozeption und anatomische Grundlagen sensibler Bahnen

Einen zwar unbewussten, aber dennoch sehr wichtigen Beitrag zur motorischen Kontrolle und Bewegung im Allgemeinen liefert die sogenannte Propriozeption. Sie beschreibt das körpereigene System zur Wahrnehmung der Lagestellung von Kopf, Rumpf und Extremitäten und deren Bewegung im Raum, letzteres wird auch als Kinästhesie bezeichnet.

Kraft-, Bewegungs- und Stellungssinn werden dabei als die drei Qualitäten der Propriozeption beschrieben (Schuba und Häfelinger 2013). Das Ausmaß der Muskelkraft wird über den Kraftsinn, die Änderung der Gelenkstellung über den Bewegungssinn und die Stellung der Gelenke über den Stellungssinn definiert (Schuba und Häfelinger 2013). Die Regulation der Motorik ist die wichtigste Aufgabe der Propriozeption (Rintelen, Speckmann u.a. 2015). Ist die propriozeptive Rückmeldung gestört, kann es zu einer Veränderung von Bewegungsmustern kommen (Sitzer und Steinmetz 2011), beispielsweise bei sensibel-ataktischen Gangstörungen bei Multipler Sklerose (Lamprecht und Lamprecht 2008) oder Polyneuropathie (Bewermeyer, Fink u.a. 2012). Störungen des propriozeptiven Systems können daher bei der Entwicklung neurologischer Erkrankungen mit sensomotorischen Defiziten eine wichtige Rolle spielen. Die Pathologie kann dabei sowohl im peripheren (z. B. Neuropathien) als auch im zentralen Nervensystem (z.B. Hinterstrangstörung) liegen. Zum besseren Verständnis der Grundlagen der Propriozeption soll daher zunächst die Anatomie dieses Systems beleuchtet werden.

Beginnend in der Peripherie sind Muskelspindeln, Sehnenorgane (auch Golgi-Organ), Gelenk- und Hautsensoren zu benennen, die als sogenannte Propriozeptoren (proprio = eigen) bezeichnet werden. Diese befinden sich in Muskeln, Gelenken, Sehnen und Bändern. Das Nervensystem erhält durch sie Informationen über Gelenkstellung, Muskelanspannung und Sehnendehnung (Silbernagl 2012).

Muskelspindeln werden von Typ Ia- und II-Neuronen afferent innerviert. Diese sind parallel zur quergestreiften Skelettmuskulatur angeordnet und erfassen die Längenänderung eines Muskels (Kipp und Radlanski 2017).

Als Typ Ib-Fasern werden die afferenten Neurone des Golgi-Organs bezeichnet. Dieses regelt im Wesentlichen die Muskelspannung (Kipp und Radlanski 2017). Die Sehnenorgane werden bereits durch die Kontraktion weniger motorischer Einheiten erregt und liegen histoanatomisch „in Serie“ zur Arbeitsmuskulatur (Silbernagl 2012). Die Gelenk- und Hautsensoren werden von Typ III- und IV-Fasern innerviert. Die Zellkörper aller dieser propriozeptiven Dendriten befinden sich im Spinalganglion, deren Axone ziehen weiter zum Rückenmark (sog. pseudounipolare Neurone). Im ZNS verlaufen die Afferenzen in unterschiedlichen Bahnsystemen zum und im Gehirn (Silbernagl 2012). Die sogenannte „unbewusste“ Propriozeptionsverarbeitung wird über das Kleinhirn verarbeitet, welches Kontrollzentrum von Muskelaktivität, Muskeltonus und Gleichgewicht ist. Aus der unteren Körperhälfte treten die Axone in das Hinterhorn ein und enden dort synaptisch an sekundären Neuronen. Ein Teil dieser steigt im ipsilateralen Teil des Tractus spinocerebellaris anterior der Seitenstränge auf und erreicht dort über den Pedunculus cerebellaris superior das Cerebellum. Der andere Teil der sekundären Neurone kreuzt auf die kontralaterale Seite, weiter zum Pedunculus cerebellaris superior, um von dort aus über den Tractus spinocerebellaris zum Kleinhirn aufzusteigen. Die propriozeptiven Fasern aus der oberen Körperhälfte haben ihren Verlauf überwiegend im Tractus spinocerebellaris posterior. In der Clark-Säule (Nucleus dorsalis) treten die primären Neurone in synaptischen Kontakt mit den sekundären Neuronen. Diese verlaufen in den ipsilateralen Seitensträngen und bilden den Tractus spinocerebellaris posterior, welcher über den Pedunculus cerebellaris inferior das Kleinhirn erreicht (Gertz, Liebman u.a. 2003).

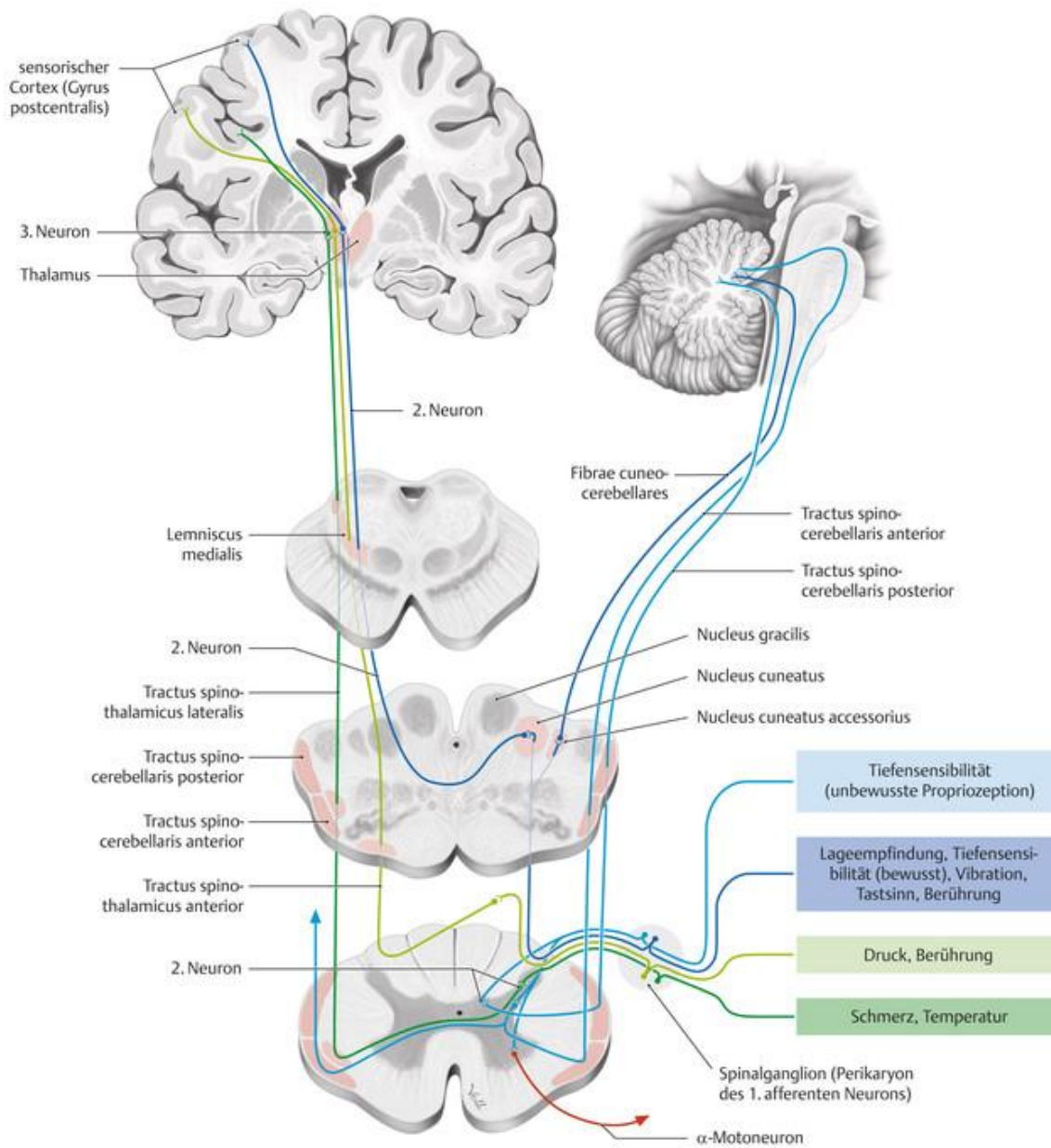


Neben diesen unbewussten Abläufen tragen auch andere, eher bewusste propriozeptive Wahrnehmungen (Tiefensensibilität) und sämtliche exterozeptiven Reize an der Haut (bspw. Oberflächensensibilität) zum Gesamtkonstrukt der Sensomotorik bei.

Diese Afferenzen gelangen ebenfalls über die Hinterwurzel (Ganglion spinalis) in das Rückenmark. Von dort zieht ein Teil dieser primär afferenten Fasern ohne Umschaltung in den Hinterstrangbahnen weiter zu den entsprechenden Kerngebieten der kaudalen Medulla oblongata (Nucleus cuneatus et gracilis). Die Bahnen sind somatotopisch angeordnet, was bedeutet, dass kraniale Fasern am lateralsten gelegen sind und umgekehrt.

Die Neurone der Hinterstrangkernkreuzen als sekundär afferente Neuronen im Lemniskus medialis auf die Gegenseite und erreichen im weiteren Verlauf den Ventrobasalkern (ventroposterolateraler Anteil) des Thalamus. Die dann tertiär afferenten Neurone des Thalamuskerns ziehen weiter zum somatosensorischen Kortex S1 (Gyrus postcentralis). Dort sind ebenfalls somatotopisch jedem Körperteil entsprechende Projektionsfelder zugeordnet. Aufgabe des Hinterstrang-Lemniskus-Systems ist es, durch sehr schnell leitende Fasern (A $\alpha$  und A $\beta$  mit einer mittleren Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) von 50-70 m/s) Auskünfte über die Stellung und Bewegung der Gelenke und Tastreize wie Druck, Berührung und Vibration an die Hirnrinde zu übermitteln (Silbernagl 2012).

Eine graphische Darstellung der sensiblen Bahnsysteme zeigt Abbildung 1.



**Abbildung 1:** Vereinfachtes Schema sensibler Rückenmarksbahnen (aus Schünke, Schulte u.a. 2015) mit freundlicher Genehmigung des Thieme- Verlags

## 1.2. Zeitliche kinästhetische Wahrnehmungsschwelle (TDMT)

Zeitliche Unterscheidung ist die Fähigkeit zu bestimmen, dass zwei aufeinanderfolgende Sinnesreize zeitlich getrennt sind. Für jedes Individuum ist der zeitliche Unterscheidungsschwellenwert (TDT) das minimale Intervall, in dem gepaarte sequentielle Reize als asynchron wahrgenommen werden (Conte, McGovern u.a. 2017).

Die zeitliche kinästhetische Wahrnehmungsschwelle (TDMT: Temporal Discrimination Movement Threshold) wurde definiert als das kürzeste Zeitintervall, an welchem Probanden zwei induzierte Muskelbewegungen als eindeutig sequentielle Ereignisse wahrnehmen (Tinazzi, Stanzani u.a. 2005). Dazu werden mit einer in den Muskel inserierten Nadelelektrode zwei elektrische Impulse abgegeben, welche eine geringe und nicht schmerzhafte Kontraktion des Muskels hervorrufen (Tinazzi, Fiorio u.a. 2006).

Die neuronale Verarbeitung findet neben den Basalganglien auch im Colliculus superior und dem primären somatosensiblen Kortex statt (Conte, McGovern u.a. 2017).

Das TDMT-Paradigma wurde bei verschiedenen Bewegungsstörungen untersucht. Erhöhte TDMT-Werte wurden bei Essentiellem Tremor (Tinazzi, Fasano u.a. 2013), Morbus Parkinson (Fiorio, Stanzani u.a. 2007) und Schreibkrampf (Tinazzi, Fiorio u.a. 2006) jeweils im Vergleich zu gesunden Referenzgruppen gemessen. Ebenso wurden erhöhte TDMT-Werte bei der Untersuchung von Patienten mit funktionellem Tremor erhoben (Tinazzi, Fasano u.a. 2014). Entgegen der Erwartung konnten bei Patienten, welche unter dystonem Tremor litten, keine erhöhten TDMT-Werte erhoben werden (Tinazzi, Fasano u.a. 2013). Weiterhin wurden erhöhte TDMT-Werte bei gesunden Probanden, welche älter als 65 Jahre waren, gemessen (Conte, McGovern u.a. 2017). Es wird diskutiert, dass hierbei die Veränderung der Aktivität gabaerger Interneurone im Alter eine Rolle spielt (Ramos, Esquenazi u.a. 2016).

### **1.3. Zeitliche taktile Wahrnehmungsschwelle (STDT)**

Weit häufiger in der Literatur beschrieben ist die zeitliche taktile Wahrnehmungsschwelle (STDT: Somatosensory Temporal Discrimination Threshold). Sie wurde zum ersten Mal von Green 1961 erwähnt (Green, Reese u.a. 1961). Die STDT ist definiert als das kürzeste Interstimulusintervall, bei welchem Probanden zwei über eine Oberflächenelektrode nacheinander abgegebene elektrische Reize auf der Haut als sequentiell getrennt wahrnehmen (Ramos, Esquenazi u.a. 2016). Anatomische Strukturen wie das primär somatosensible Areal, das supplementär-motorische Areal, der anteriore cinguläre Kortex und die Basalganglien kontrollieren die STDT (Manganelli, Dubbioso u.a. 2013). Die somatosensible Wahrnehmung ist nicht nur abhängig von der Unversehrtheit der peripheren Rezeptoren und aufsteigenden Bahnen, sondern auch von der Funktion zentraler Hirnregionen (Fiorio, Emadi Andani u.a. 2018).

Erhöhte STDT-Werte wurden bei Patienten mit Blepharospasmus (Fiorio, Tinazzi u.a. 2008), fokaler Dystonie (Kimmich, Molloy u.a. 2014), generalisierter Dystonie (Agloti, Fiorio u.a. 2003), Morbus Parkinson und Multisystematrophie (Rocchi, Conte u.a. 2013) nachgewiesen. Erhöhte STDT-Werte zeigten sich sogar bei Personen, welche eine Mutation des DYT1-Gens tragen, obwohl sie klinisch keine Symptome einer (hereditären) Torsionsdystonie zeigten (Fiorio, Gambarin u.a. 2007). Ebenso wurden erhöhte STDT-Werte bei Patienten mit Fibromyalgie nachgewiesen (Gunendi, Polat u.a. 2019).

In einer Studie mit gesunden Probanden im Alter zwischen 18 und 79 Jahren wurden mit zunehmendem Alter auch erhöhte STDT-Werte nachgewiesen (Ramos, Esquenazi u.a. 2016).

## **1.4. Polyneuropathie**

### **1.4.1. Definition**

Die Bezeichnung Polyneuropathie (PNP) steht als Überbegriff für Krankheitsbilder, welche die Funktion mehrerer peripherer Nerven betreffen, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie.

### **1.4.2. Epidemiologie**

Aufgrund der Tatsache, dass Polyneuropathien oft als Zweit- oder Begleiterkrankung auftreten, sind sie epidemiologisch schwierig zu erfassen (Dengler und Heidenreich 1999). Es gibt daher leider keine zuverlässigen Zahlen über die exakte Häufigkeit von Polyneuropathien in der Bevölkerung. Schätzungen zufolge treten sie mit einer Prävalenz von 2-3 % in der Gesamtbevölkerung und von 8% bei Menschen über 55 Jahren auf (Burns und Mauermann 2011).

An erster Stelle der häufigsten Ursachen von Polyneuropathien ist in Europa und Nordamerika der Diabetes mellitus zu nennen (Sommer, Geber u.a. 2018). Beim Diabetes mellitus Typ I liegt die Prävalenz dabei bei 8-54 %, bei Diabetes mellitus Typ II bei 13-46 % (Sommer, Geber u.a. 2018).

Als zweithäufigste PNP-Ursache gilt in Industrieländern der Alkoholkonsum (Sommer, Geber u.a. 2018). Die Prävalenz einer alkoholbedingten Polyneuropathie beträgt 22-66 % unter chronischen Alkoholikern (Sommer, Geber u.a. 2018).

### **1.4.3. Einteilung der PNP**

Polyneuropathien können nach unterschiedlichen Aspekten eingeteilt werden. Primär lässt sich die PNP nach der führend betroffenen klinischen Domäne einteilen.

So werden sensible, motorische und autonome Polyneuropathien sowie die jeweiligen Mischtypen unterschieden (Sitzer und Steinmetz 2011).

Bei der Einteilung nach klinisch-topischer Verteilung der Symptome können unter anderem distal symmetrische, proximal betonte und multifokale (asymmetrische) Polyneuropathien beschrieben werden.

Außerdem können Polyneuropathien nach morphologisch-histologischen bzw. elektrophysiologischen Kriterien in axonale und demyelinisierende Formen oder nach dem Befall von dünn- oder dickkalibrigen Nervenfasern eingeteilt werden (Dengler und Heidenreich 1999). Zusätzlich kann die Einteilung auch nach dem zeitlichen Verlauf in akut, subakut, chronisch und rezidivierend erfolgen (Ludin 1984).

Schließlich ist die Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten zu nennen. Hierbei ergeben sich vier große Gruppen (Heuß, Neundörfer u.a. 2006). Die erste Gruppe umfasst die hereditären Polyneuropathien; hier liegen monogenetische Defekte zugrunde. Am relevantesten sind dabei die verschiedenen Varianten der hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien (HMSN) zu nennen. Zur Gruppe zwei gehören die infektiösen, entzündlichen und immunvermittelten Polyneuropathien. Im Rahmen von viralen oder bakteriellen Infektionen sowie Parasitosen kann es zu einer direkten Schädigung peripherer Nerven kommen. Ebenso können Neuropathien als Begleiterscheinung systemischer Immunreaktionen (z. B. Sarkoidose) auftreten (Gleixner, Müller u.a. 2011). Dazu kommen autoimmun-vermittelte entzündliche Erkrankungen mit isolierter Affektion des peripheren Nervensystems, wie bspw. die CIDP (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie). Exogen-toxische Polyneuropathien sind der dritten Gruppe zuzuordnen. Dazu gehören die Polyneuropathien, welche durch Umweltgifte, Genussmittel und Industrieprodukte hervorgerufen werden. Ferner ist auch eine iatrogene Genese möglich, da einige Medikamente eine PNP induzieren können (Sommer, Geber u.a. 2018).

Schlussendlich sind in der Gruppe vier noch diejenigen Polyneuropathien subsummiert, welche durch metabolische Störungen, Mangel- bzw.

Fehlernährung verursacht werden. Auch gastrointestinale Resorptionsstörungen können indirekte Auslöser einer PNP sein (Gleixner, Müller u.a. 2011). Die in den Industrieländern sehr häufige alkoholische Polyneuropathie ist auf eine Kombination aus toxischen und metabolischen Folgen des Alkoholabusus zurückzuführen.

#### **1.4.4. Symptome**

Zu den Symptomen von Polyneuropathien zählen vordergründig Sensibilitätsstörungen, wie eine reduzierte Wahrnehmung für Temperatur-, Schmerz- oder Berührungsreize. Dazu kommt häufig ein aufgehobener Vibrations- und Lagesinn der Extremitäten mit begleitender Stand- und Gangataxie. Diese Symptome können auch als sog. Minus-Symptome bezeichnet werden. Bei einer Zunahme von sensiblen Reizen wie dem spontanen Auftreten von Kribbelmissempfindungen, brennenden Schmerzen oder einer vermehrten Berührungsempfindlichkeit von Hautarealen wird vice versa von Plus-Symptomen gesprochen. Motorische Symptome können hier Wadenkrämpfe oder faszikuläre Muskelzuckungen sein. Zu den motorischen Minus-Symptomen sind schlaffe Paresen, Reflexabschwächungen und Atrophien insbesondere der kleinen Fuß- und Handmuskeln zu zählen. Trophische Störungen der Haut, brüchige Nägel, Hyperhidrose, Blasenstörungen, Herzrhythmusstörungen, Diarrhoen und Potenzstörungen zählen zu den vegetativen Symptomen (Gleixner, Müller u.a. 2011).

#### **1.4.5. Diagnostik**

Aufgrund der Vielzahl verschiedener Ursachen von Polyneuropathien kommt der sorgfältigen Diagnostik eine besondere Bedeutung zu. Elektro-physiologische Untersuchungen, vordergründig Neurographien, helfen bei der Diagnosesicherung (Gleixner, Müller u.a. 2011).

Mittels Elektromyographie (EMG) kann der Schweregrad der Beteiligung des motorischen Systems eingeschätzt werden (Poeck und Hacke 2006).

Zur ätiologischen Einordnung erfolgt im ersten Schritt eine Basislabordiagnostik (Sommer, Geber u.a. 2018). In manchen Fällen ist bei entsprechendem klinischem Verdacht eine Liquorpunktion indiziert (Sommer, Geber u.a. 2018). Bildgebende Verfahren wie Nerven-Ultraschall und MR-Neurographien können insbesondere bei der Suche nach Hinweisen auf das Vorliegen von entzündlichen Neuropathien hilfreich sein (Vahlensieck und Reiser 2014). Als letzter Schritt kann eine Nervenbiopsie (meist N. suralis) bei der ätiologischen Einordnung der Polyneuropathie zu Hilfe gezogen werden (Sommer, Geber u.a. 2018).

### **1.5. Physiologische Veränderungen des Nervensystems im Alter**

Die Lebenserwartung hat sich in den letzten beiden Jahrhunderten relevant erhöht. Sie lag bei Geburt im Jahr 2017 in Europa bei durchschnittlich 83,5 Jahren bei Frauen und 78,3 Jahren bei Männern (<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/954/umfrage/lebenserwartung-bei-geburt-in-ausgewaehlten-laendern-der-europaeischen-region/>) (<https://de.statista.com>).

Altersbedingte physiologische Veränderungen gehen zwar nicht per se mit einem Krankheitswert einher, dennoch werden sie subjektiv häufig als Leistungseinbußen empfunden (Purschke 2013).

Bei älteren Menschen (über 65 Jahre) wird etwa die Hälfte aller funktionellen Einschränkungen durch die Beeinträchtigung nervaler Strukturen verursacht (Erbguth, Günnewig u.a. 2006).

Die objektivierbaren Veränderungen des Nervensystems sollen hier kurz erläutert werden.

Was das zentrale Nervensystem betrifft, so ist eine altersabhängige Hirnatrophie mit bildgebenden Methoden bzw. autoptisch fassbar. Durchschnittlich hat die Hirnmasse im Alter von etwa 80 Jahren bereits um etwa 10% abgenommen, was insbesondere den Groß- und Kleinhirnkortex sowie die Basalganglien und die Thalamusregion betrifft (Arking und Arking 2006). Am ehesten aufgrund der Plastizität des zentralen Nervensystems führt der Zelluntergang aber nicht



zwangsläufig zu einem linearen Funktionsverlust. Während der Ausführung einfacher standardisierter Aufgaben zeigt sich im funktionellen MRT bei älteren Menschen zwar eine schwächere Aktivität der typischerweise aktivierten Gehirnregionen, jedoch wird gleichzeitig eine am ehesten kompensatorische Aktivierung in zusätzlichen kortikalen und subkortikalen Regionen beobachtet (Ward und Frackowiak 2003). So kann das funktionelle Leistungsniveau trotz fortschreitender Alterung des Gehirns lange aufrechterhalten werden (Ward und Frackowiak 2003).

Im Bereich des peripheren Nervensystems zeigt sich für alle sensiblen Reize eine Anhebung der Schwellenwerte. Man beobachtet einen Rückgang des Vibrationsempfindens, vor allem im Bereich der unteren Extremitäten. Auch das Berührungsempfinden zeigt einen höheren Schwellenwert (Deuschl und Reichmann 2006). Auf morphologischer Ebene ist eine Abnahme der Myelinisierung der Axone zu beobachten, was zu einem kontinuierlichen Abfall der peripheren Nervenleitgeschwindigkeiten führt. Des Weiteren verringert sich auch der Durchmesser der Nervenfasern (Erbguth, Günnewig u.a. 2006).

Mit zunehmendem Alter ist zudem eine Abnahme der Muskelkraft sowohl der oberen, als auch der unteren Extremitäten zu beobachten. Der Kraftverlust beträgt vom 20. bis 80. Lebensjahr je nach Muskelgruppe etwa 45 % (Deuschl und Reichmann 2006). Auch der Gelenkstellungssinn (Propriozeption) kann im Rahmen der Alterung beeinträchtigt werden, was sich in einer Gangunsicherheit bzw. einer posturalen Instabilität widerspiegeln kann (Kaplan, Nixon u.a. 1985).

Zusammenfassend beobachtet man im Alterungsprozess, vor allem nach dem 65. Lebensjahr, nachlassende motorische Kraft, verminderte sensible Leistungen und eine abnehmende Bewegungskoordination (Purschke 2013).

**Table 1: Übersicht der Physiologie des Nervensystems im Alter (Purschke 2013)**

Schutzreflexe	↓
Sensorische Reizbarkeit	↓
Nervenleitgeschwindigkeiten	↓
Zerebraler Blutfluss	↓
Neurotransmitter	↓
Gehirnmasse	↓
Thermoregulation	↓
Muskelkraft	↓
Rezeptorendichte	↓

### 1.6. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die zeitliche kinästhetische (TDMT) und taktile Wahrnehmungsschwelle (STDT) somatosensorischer Stimuli bei gesunden Kontrollprobanden verschiedener Altersdekaden und bei Polyneuropathie-Patienten systematisch erhoben und gleichzeitig die Leistungsfähigkeit des propriozeptiven Systems untersucht. Das Ziel der Arbeit war es zu eruieren, welchen Einfluss das Alter und eine gestörte Nervenleitung auf diese beiden Variablen haben. Darüber hinaus sollten Wahrnehmungsschwellen und propriozeptive Funktion auf einen möglichen Zusammenhang untersucht werden.

TDMT und STDT werden als Korrelate für propriozeptive Leistungsfähigkeit postuliert und es gibt bereits einige wissenschaftliche Hinweise darauf, dass bei der Entwicklung von Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Dystonien das körpereigene System der Positionswahrnehmung der Extremitäten (Propriozeption) gestört ist (Fiorio, Stanzani u.a. 2007). Über den Zusammenhang zwischen der propriozeptiven Performance und den Diskriminierungsschwellen gab es jedoch bisher nur Vermutungen. Zudem ist bislang nicht untersucht, welchen Einfluss die periphere Nervenleitung als möglicher Confounder auf die jeweiligen Parameter hat.

Vor diesem Hintergrund liegen dieser Arbeit folgende Hypothesen zugrunde:

- i) Fortgeschrittenes Alter geht mit höheren zeitlichen Diskriminierungsschwellen einher.
- ii) Polyneuropathie ist mit erhöhten STDT/TDMT-Werten und schlechterer propriozeptiver Performance assoziiert.

## **2. Probanden, Material und Methoden**

Die Studie wurde seitens des Ethikkomitees der Universität Würzburg geprüft und entspricht den Prinzipien der Deklaration von Helsinki.

### **2.1. Gruppe der gesunden Probanden**

Es wurde eine Gruppe mit insgesamt 54 gesunden Probanden untersucht. Die Probanden wurden durch Aushänge und Flyer im beruflichen und privaten Umfeld rekrutiert. Von der Teilnahme ausgeschlossen waren Personen, die an einer neurologischen Erkrankung litten oder internistische Erkrankungen aufwiesen, welche häufig mit neurologischen Begleitstörungen einhergehen, wie beispielsweise Diabetes mellitus. Nicht teilnehmen konnten ferner Personen unter einer Antikoagulantientherapie oder mit einer genuine Gerinnungsstörung.

### **2.2. Gruppe der Polyneuropathie-Patienten**

In einem zweiten Schritt wurden 25 Patienten untersucht, welche an einer Polyneuropathie erkrankt waren. Rekrutiert wurde dabei eine in Bezug auf die Ätiologie heterogene Gruppe aus Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Studie zu klinischen Untersuchungen in der neurologischen Universitätsklinik in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über Alter, Geschlecht und Diagnose der Patienten.

Vorab wurden alle Teilnehmer ausführlich über die Untersuchungsmethoden und den Datenschutz aufgeklärt. Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung seitens der Probanden wurden diese in die Studie eingeschlossen.

**Tabelle 2: Übersicht Polyneuropathie-Patienten**

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	Diagnose
1	54	m	Small-fiber-Polyneuropathie
2	71	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
3	54	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
4	47	m	Sensible PNP unklarer Genese
5	73	w	Sensomotorische PNP bei Vitamin B12-Mangel
6	68	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
7	54	w	Sensomotorische PNP bei Vitamin B12-Mangel
8	53	w	Sensomotorische PNP unklarer Genese
9	79	m	Sensomotorische PNP bei Vitamin B12-Mangel
10	61	m	Vaskulitische PNP
11	71	w	Sensomotorische PNP unklarer Genese
12	59	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
13	51	w	CIDP
14	71	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
15	75	w	Sensomotorische PNP unklarer Genese
16	64	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
17	75	w	Vaskulitische PNP
18	51	w	Sensomotorische PNP unklarer Genese
19	60	m	Paraproteinämische PNP
20	74	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
21	62	m	CIDP
22	46	m	CIDP
23	53	w	MADSAM
24	63	m	Sensomotorische PNP unklarer Genese
25	59	w	Paraproteinämische PNP

*m: Männlich, w: Weiblich, PNP: Polyneuropathie, CIDP: Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, MADSAM: Multifokale erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie, Pat.-Nr.:Patientennummer*

### **2.3. Oldfield-Fragebogen/ Händigkeitsfragebogen**

Zur Bestimmung der Händigkeit wurde von allen Probanden und Patienten das Edinburgh-Handedness-Inventory von Oldfield (1971) ausgefüllt. Dieser Fragebogen (s. Anhang Seite 69) wurde in deutscher Übersetzung vorgelegt. Die Personen sollten dort Angaben bezüglich Ihrer Händigkeitspräferenz bei bestimmten Tätigkeiten des alltäglichen Lebens machen. Es wurden insgesamt zehn Beispiele wie „mit einer Schere schneiden“, „Zeichnen“, „ein Streichholz anzünden“ etc. benannt, welche die Personen auf einer Skala mit -2 und -1 für die linke, und 1 und 2 für die rechte Hand bewerten konnten. +/-2 stand dabei jeweils für eine Tätigkeit, die der Proband ausschließlich mit seiner dafür bevorzugten Hand durchführte. Wurde eine Hand bei einer Tätigkeit der anderen ein wenig vorgezogen, war die +/-1 anzukreuzen. Die 0 stand für eine Tätigkeit, die von beiden Händen gleichermaßen durchgeführt wurde. Im Anschluss daran wurden die Zahlen addiert. Bei einer Summe von -20 bis -13 lag eine eindeutige Linkshändigkeit vor, bei einer Summe von 13 bis 20 Rechtshändigkeit. Die Werte -12 bis 12 wiesen auf eine intermediäre Händigkeit hin (Oldfield 1971).

### **2.4. Neun-Loch-Stecktest (NHPT)**

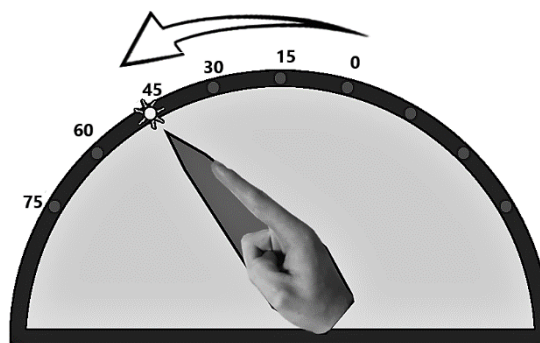
Der 1985 von Virgil Mathiowetz entwickelte Test dient zur Messung der Handgeschicklichkeit (Mathiowetz, Weber u.a. 1985). Die Probanden sollten neun kleine Zylinder aus Kunststoff aus einer Schale nehmen und einen nach dem anderen mit einer Hand in eines der neun vorgegebenen Löcher stecken. Wenn alle Löcher bestückt worden sind, sollte danach wieder ein Zylinder nach dem anderen in die Schale zurückgelegt werden.

Getestet wurde dabei zunächst die dominante Hand des Probanden, im Anschluss daran die nicht dominante Hand. Gestoppt wurde standardmäßig die Zeit nach Aufforderung, den Test zu beginnen, solange, bis der Proband alle neun Zylinder wieder in die Schale zurückgelegt hatte.

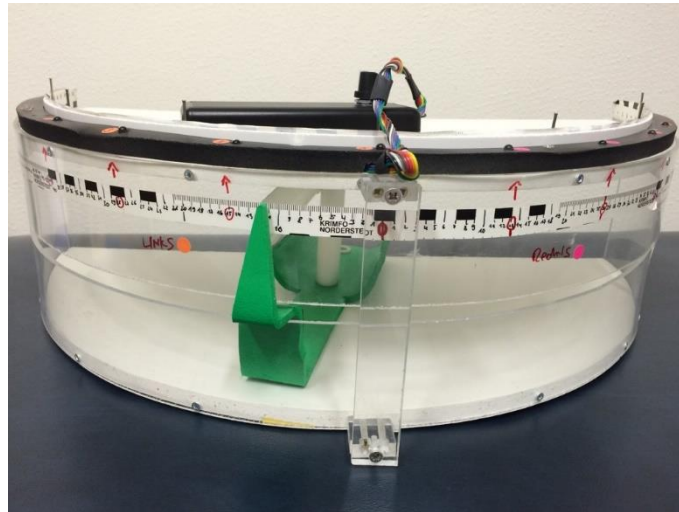
## 2.5. Propriozeption

Die propriozeptive Untersuchung erfolgte grundsätzlich in Anlehnung an die Arbeit von Carey et al. (Carey, Oke u.a. 1996). Hierfür wurden in Zusammenarbeit mit der hausinternen Technikabteilung zwei Goniometer gebaut (Abbildung 2 und 5 zeigen diese in schematischer Darstellung jeweils für die obere und untere Extremität, Abbildung 3, 4 und 6 zeigen entsprechende Fotografien). Es galt drei verschiedene Aufgaben zu bewältigen (1. LED, 2. PFEIL, 3. PASSIV), welche im Folgenden ausführlich beschrieben werden.

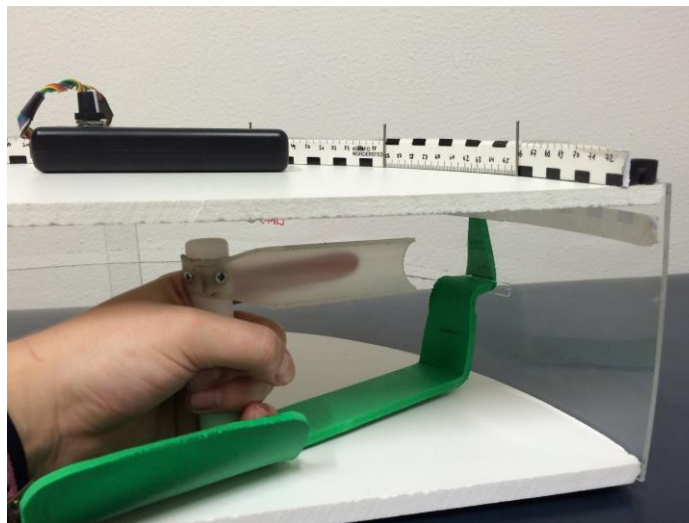
Die gesunde Probandengruppe wurde grundsätzlich an beiden Händen sowie am rechten Fuß getestet, wohingegen die Patienten nur an der dominanten rechten Hand und am rechten Fuß untersucht wurden.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des Goniometers für die obere Extremität(LED) (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)

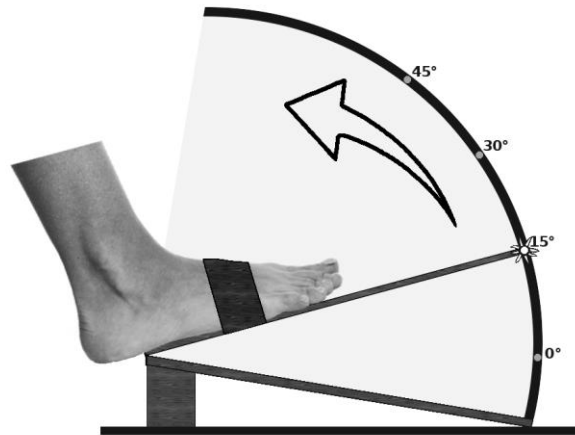


**Abbildung 3:** Fotografie des Goniometer für die obere Extremität von vorne betrachtet

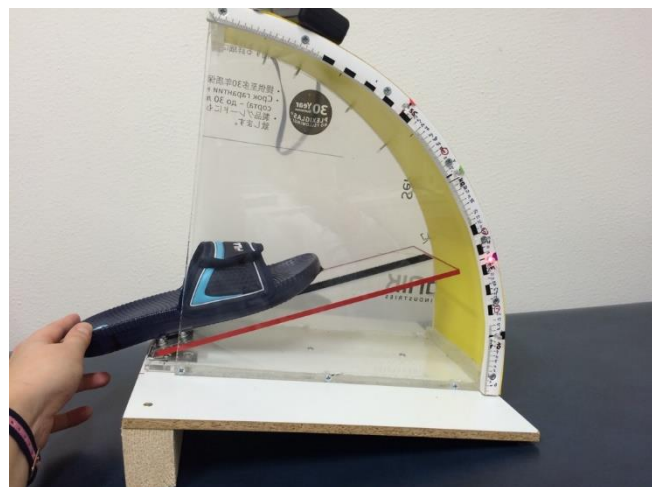


**Abbildung 4:** Fotografie des Goniometers für die obere Extremität aus der Sicht der Testperson





**Abbildung 5:** Schematische Darstellung des Goniometers für die untere Extremität (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)



**Abbildung 6:** Fotografie des Goniometers für die untere Extremität

### **2.5.1. Goniometer der oberen Extremität**

Das Goniometer für die obere Extremität bestand aus zwei halbkreisförmigen Kunststoffplatten mit einem Radius von 25 cm. Diese beiden Kunststoffplatten waren mit Hilfe einer vertikal angebrachten Plexiglasscheibe parallel miteinander verbunden. Auf der unteren Platte konnte ein drehbarer Zeiger radial bewegt werden. Auf ihm war zentral ein Griff befestigt, der vom Probanden mit der Hand umschlossen werden konnte. Dabei kam der ausgestreckte Zeigefinger auf einer vorgegebenen Schiene so zu liegen, dass hier eine Zeigegeste imitiert wurde. Auf der Oberfläche der oberen Platte waren auf einer ebenfalls halbkreisförmigen, randständigen schwarzen Schiene fünf kleine LED-Lämpchen angebracht. Die LEDs waren dabei im Abstand von jeweils 15° montiert. Weiterhin befand sich ein gut für den Probanden einsehbares und zudem abnehmbares Zentimetermaß auf dem oberen Teil des Halbkreises. Eine weitere Skala, nur für den Tester einsehbar, war im oberen Bereich der Plexiglasscheibe angebracht. Außerhalb der Apparatur war hier ein grüner Pfeil zu sehen, der quasi die Verlängerung des Zeigefingers darstellte. Hierüber war zudem auch eine passive Bewegung des Handgriffs durch den Untersucher möglich. Der Unterarm des Probanden sollte vor dem Gerät gerade auf der Unterlage abgelegt werden, damit eine isolierte Flexionsbewegung von max. 90° im Handgelenk untersucht werden konnte. Mit Hilfe eines schwarzen Umhangs wurde der Raum zwischen Probanden und Goniometer so bedeckt, dass Oberkörper und Hand für den Probanden nicht mehr einsehbar waren. Hierdurch war ein visuelles Feedback über die Stellung der Extremität ausgeschlossen.

### **2.5.2. Goniometer der unteren Extremität**

Die Basis des Apparates bildete eine mitteldicke Holzfaserverplatte mit etwa 40 cm x 40 cm Fläche. Diese stand auf der der Testperson zugewandten Seite auf einem ca. 7 cm hohen Holzkeil.

An dieser Basis wurde mit Hilfe eines Kunststoffbogens ein Viertelkreis mit einem Radius von 31 cm angebracht. Dieser wurde an beiden Seiten mit Plexiglas stabilisiert; zur Testperson hin war die Apparatur geöffnet. In der Mitte der Apparatur befand sich eine an einem Scharnier befestigte Plexiglasplatte, auf der mit Hilfe eines Klettbandes ein Badeschuh befestigt wurde. Für die jeweiligen Schuhgrößen der Probanden konnten die Badeschuhe entsprechend ausgetauscht werden. Das an der zum Probanden zugewandten Seite befestigte Scharnier ermöglichte nun über Anhebung des Schuhs eine Flexionsbewegung im Sprunggelenk. Analog zum Goniometer der oberen Extremität befanden sich vier LED Lämpchen an der Außenseite der Apparatur, welche im Abstand von 15° angebracht waren. Zudem war dort eine nur für den Untersucher sichtbare Skala angebracht. Es galt bei der Positionierung des vor dem Gerät sitzenden Probanden darauf zu achten, dass die Bewegung ausschließlich im Sprunggelenk und nicht über eine Mitbewegung des Kniegelenkes ausgeführt wurde. Dies wurde durch optimale Positionierung des Probanden mit einem höhenverstellbaren Stuhl gewährleistet. Nach der erfolgten Positionierung wurde nun die untere Körperhälfte mit Hilfe eines schwarzen Umhangs abgedeckt, so dass der Proband lediglich die LEDs sehen konnte und keine visuelle Kontrolle über seine untere Extremität hatte.

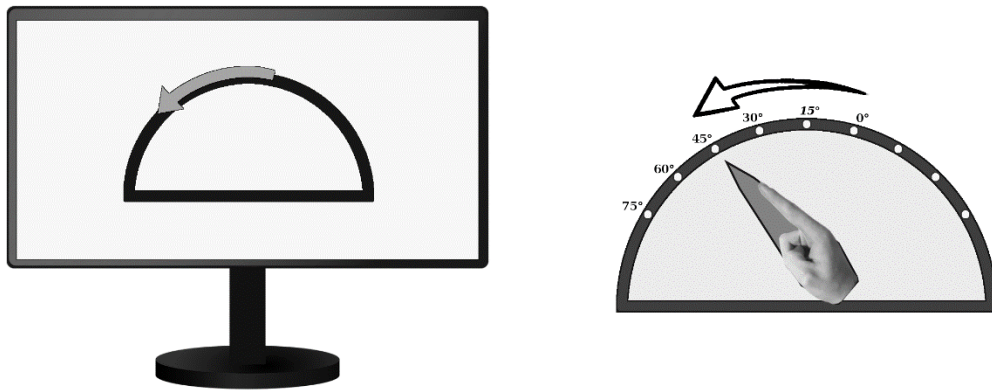
### **2.5.3. LED-Aufgabe**

Mittels einer Fernbedienung konnten die LEDs separat aktiviert werden. Der Proband erhielt die Anweisung, auf das jeweilige LED zu zeigen, welches gerade leuchtete. Die Bewegung sollte dabei möglichst schnell und geradlinig verlaufen. Die Ausgangsposition entsprach bei diesem Versuch an der oberen Extremität einer Handgelenksextension um 15° (entspricht Position „0“ in Abbildung 2). Es wurden die fünf LEDs kumulativ jeweils dreimal in randomisierter Reihenfolge aktiviert.

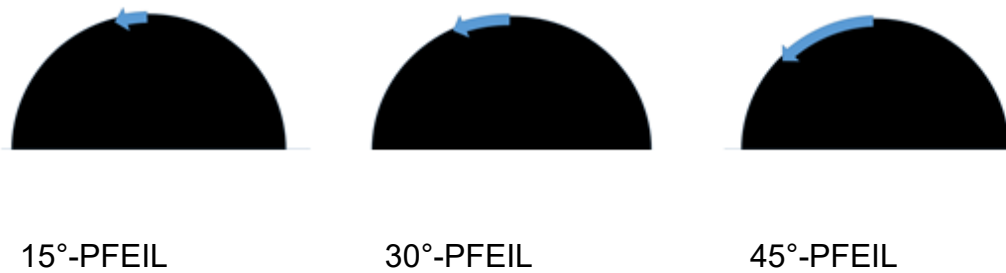
Nach jedem Zeigerversuch auf das leuchtende LED wurde auf der Außenskala die Zeigeposition abgelesen und schriftlich notiert. Die Abweichung wurde mit der Genauigkeit eines halben Zentimeters angegeben und in Grad umgerechnet. Aus den jeweiligen Einzelfehlern wurde ein Mittelwert errechnet. Analog zum Zeigerversuch für die obere Extremität wurde in randomisierter Reihenfolge in drei Durchläufen eines der vier LED-Lämpchen des Goniometers für den Fuß eingeschaltet. Die Ausgangsposition entsprach hier einer Plantarflexion von  $15^\circ$  (Position „0“ in Abbildung 5). Abgelesen wurde jeweils die Position auf der Außenskala, auf welche der Proband mit seinem Fuß gezeigt hatte. Die Winkelfehler wurden in analoger Weise zur Untersuchung an der Hand bestimmt. Dieses Procedere galt zudem auch für die noch folgenden beiden Aufgaben.

#### **2.5.4. PFEIL-Aufgabe**

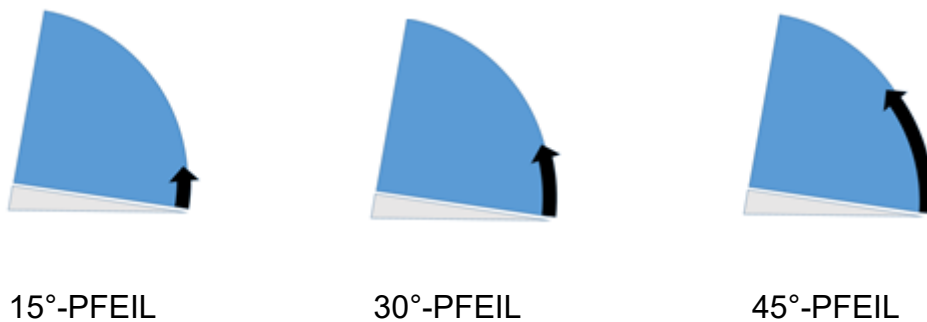
Für diese Aufgabe wurde ein Computer-Bildschirm (Größe 51cm x 30cm, LG Energie Star, LG, Seoul, Südkorea) benötigt, auf dem den Probanden mittels einer Powerpoint-Präsentation (Microsoft, Redmond, USA) verschieden lange Pfeile präsentiert wurden. Schematisch war dabei auch der Grundriss des jeweiligen Propriozeptionsgerätes dargestellt (Abbildung 7). Die Pfeile hatten eine Bogenlänge von  $15^\circ$ ,  $30^\circ$  und  $45^\circ$  (Abbildung 8 und 9). Diese Pfeile wurden den Probanden zunächst für die obere Extremität, insgesamt dreimal und in randomisierter Reihenfolge, dargeboten. Die Aufgabe der Testperson war es, die Länge der gezeigten Pfeile auf das Goniometer zu übertragen und eine entsprechende Handbewegung durchzuführen. Patienten wurden analog zum LED-Zeigerversuch nur für die rechte Hand getestet, Probanden durchliefen die Aufgabe mit beiden Händen. Im Anschluss daran wurde derselbe Testablauf für den rechten Fuß durchgeführt.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Goniometers für die PFEIL-Aufgabe der oberen Extremitäten (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)



**Abbildung 8:** Bildschirmpräsentation der PFEIL-Aufgabe für die rechte Hand. Gezeigt werden die Pfeile mit 15°, 30° und 45 ° (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)



**Abbildung 9:** Bildschirmpräsentation der PFEIL-Aufgabe des rechten Fußes. Gezeigt werden die Pfeile mit 15°, 30° und 45° (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)

### 2.5.5. PASSIV-Aufgabe

Für diese Aufgabe wurde eine zusätzliche Skala auf der Oberseite des Gerätes angebracht, welche für den Probanden sichtbar war. Der Untersucher brachte nun die Hand des Probanden „passiv“ nacheinander auf verschiedene Positionen. Diese wurden im Vorfeld festgelegt und waren für alle Testpersonen identisch (rechte Hand: 9, 21, 31, 49, 63°, linke Hand: 13, 25, 43, 51, 65°). Diese Positionen wurden wiederum zweimal pro Durchlauf angesteuert. Aufgabe des Probanden war es, mit Hilfe der Zahlenwerte auf der Skala anzugeben, auf welche Position sein Zeigefinger gerade ausgerichtet wurde. Die Probanden wurden beidseits, die Patienten nur an der rechten Hand getestet. Auf eine Versuchsreihe mit passiver Auslenkung der unteren Extremität (analog zur Hand) wurde aufgrund der Tatsache, dass bei Bewegung des Fußes in vertikaler Richtung Einflüsse der Schwerkraft und der aktiven Mitbewegung durch den Probanden nicht vollständig kontrolliert werden konnten, verzichtet.

## **2.6. Zeitliche Wahrnehmungsschwellen**

Für die Messung beider zeitlicher Wahrnehmungsschwellen (STDT und TDMT) wurde jeweils das gleiche Stimulationsgerät verwendet. Es handelte sich dabei um den Digitimer Constant Current-Stimulator Model DS7A (Welwyn, Garden City, UK). Die Stimulation erfolgte stromkonstant mit Stromstärken zwischen 1 und 20 mA. Bei der gesunden Probandengruppe wurde jeweils an beiden Händen und dem rechten Fuß gemessen, bei der Polyneuropathie-Gruppe nur an der dominanten Hand und am rechten Fuß. Nach erfolgter Instruktion des Probanden wurden diesem eine Schlafbrille und Ohrenstöpsel angeboten, um eventuelle Außen-Reize und deren störenden Einfluss möglichst zu minimieren. Die Probanden saßen bei der Messung in einem bequemen Stuhl, Hände und Füße waren entspannt auf den vorhergesehenen Lehnen platziert (Vergleiche (Tinazzi, Stanzani u.a. 2005)). Die Stimulationsintensität für die STDT und TDMT wurde für jede Person individuell bestimmt, sodass die Person diese nicht als schmerzhaft oder unangenehm empfunden hatte. Anschließend wurde den Probanden zu Demonstrationszwecken ein einzelner Impuls (ISI = 0 ms) und zum Vergleich ein Doppelpuls mit sehr langem Interstimulusintervall (ISI = 200 ms) angeboten. Der Proband erhielt die Aufgabe, dies dann im eigentlichen Testverfahren entsprechend als „eins“ oder „zwei“ (Impulse) zu bezeichnen.

### **2.6.1. Zeitliche taktile Wahrnehmungsschwelle (STDT)**

Für diese Messung wurde eine nach der Beschreibung von Tinazzi et al. (Tinazzi, Fasano u.a. 2014) eigens angefertigte metallische Oberflächenelektrode verwendet; auf einem kleinen Kunststoffstück befanden sich Anode und Kathode mit jeweils 1 mm Durchmesser und einem Abstand von 1,5 cm. Mit Hilfe eines Tapes wurde die Oberflächenelektrode palmarseitig am Endglied des Zeigefingers angebracht (siehe Abbildung 10, linkes Bild).

Zunächst wurde in Abstimmung mit dem Probanden die Stimulationsintensität festgelegt. Beginnend bei 1 mA wurde die Stromstärke sukzessive in Schritten von 1 mA gesteigert und nach jeder Erhöhung ein Impuls abgegeben, bis der Proband angab, den Impuls deutlich, aber nicht schmerzhaft zu verspüren. Diese Stromintensität wurde dann für die komplette Testreihe verwendet. Für die Bestimmung der zeitlichen Unterscheidungsschwelle wurde nun das Interstimulusintervall mit Hilfe der Signal-Software (Version 7, Cambridge electronic design limited, Hofheim, Deutschland), beginnend von 0 ms in 5 ms-Schritten erhöht, bis der Proband angab, die Reize als sequentiell (also getrennt) wahr zu nehmen. Die STDT wurde definiert als das Interstimulusintervall, bei dem die Probanden die beiden Stimuli drei Mal in Folge als getrennt erkannt hatten. Dieses Procedere wurde insgesamt viermal durchlaufen. Im Anschluss daran wurden die Mittelwerte gebildet und diese für die statistische Auswertung verwendet. Analog dazu erfolgte die Messung der STDT an der unteren Extremität am Großzehengrundgelenk mit Anbringung der Elektroden proximal des Zehennagels.

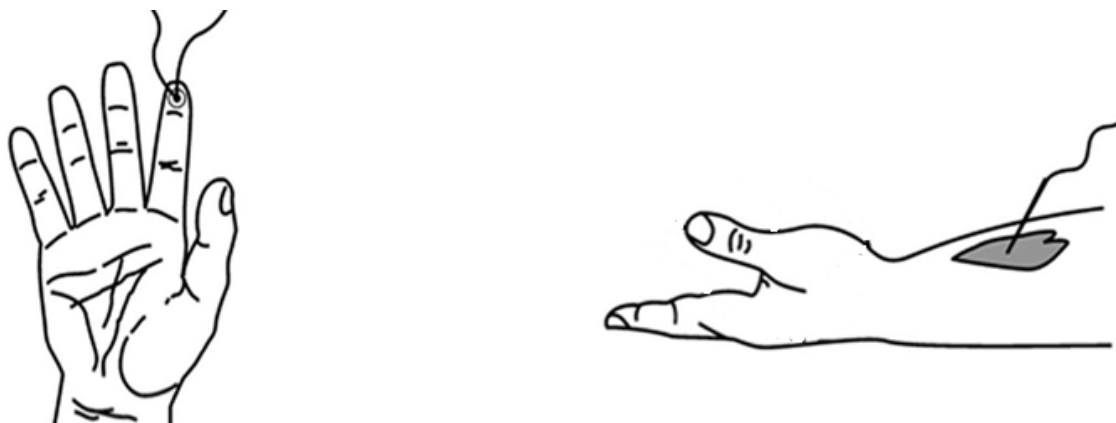
### **2.6.2. Zeitliche kinästhetische Wahrnehmungsschwelle (TDMT)**

Die Messung der zeitlichen kinästhetischen Wahrnehmungsschwelle (TDMT) wurde mit Hilfe einer dünnen monopolaren Nadelelektrode durchgeführt (Neurodart, 0,35 x 37 mm, Spes medica S.r.l., Genua, Italien). Um die optimale Insertionsstelle des Unterarmmuskels M. flexor carpi radialis (FCR) und des Unterschenkelmuskels M. tibialis anterior (TA) zu finden, wurde zunächst mit Hilfe der oben beschriebenen Oberflächenelektrode der „motor point“ des betreffenden Muskels bestimmt. Die Muskeln wurden dabei jeweils mit etwa 1-2 mA oberflächlich stimuliert. Der Proband wurde angewiesen, die Stelle, an welcher er den Impuls am besten spürte, dem Untersucher mitzuteilen. Nach Desinfektion des zu punktierenden Hautareals wurde im Unterarmbereich der FCR (siehe Abbildung 10 rechtes Bild), am Unterschenkel der TA mit der EMG-Nadel (Kathode) punktiert.

Im Anschluss daran wurde die selbstklebende Anode mit den Maßen 15x20 mm



(Spes Medica S.r.l., Genua, Italien) ca. drei bis vier Zentimeter distal der Kathode platziert. Das Festlegen der Stimulationsintensität erfolgte in analoger Weise zur STDT-Messung. Zur Schwellenbestimmung wurden auch hier mit Hilfe des Digitimers Stimuli abgegeben, die zu einer induzierten Muskelbewegung führten. Die Interstimulusintervalle wurden in gleicher Weise wie bei der STDT-Messung sukzessive verlängert, bis der Proband zwei voneinander getrennte Reize wahrnahm. Im Anschluss daran wurden in umgekehrter Reihenfolge (mit 200 ms beginnend) die Interstimulusintervalle in 5 ms-Schritten reduziert, bis der Proband angab nur noch einen Impuls zu spüren. In die statistische Auswertung ging der Mittelwert der Schwellenwerte aus der aufsteigenden und absteigenden Messfolge ein.



**Abbildung 10:** Schematische Darstellung der Messung der STDT (links) und TDMT (rechts) (Fiorio, 2007) mit freundlicher Genehmigung des Elsevier- Verlags (Abdruckgenehmigung eingeholt)

## **2.7. Neurophysiologische Standardmessungen der klinischen Routine**

Diese standardisierten elektrophysiologischen Untersuchungen (evozierte Potenziale und Neurographien) erfolgten in den Laborräumen der klinischen Neurophysiologie der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg. Es wurde dabei das Schwarzer Topas EMG-System (Firma Natus, San Carlos, USA) verwendet. Zur Stimulation diente jeweils eine Oberflächen-Nervenreizelektrode (Firma Schuler, Medizintechnik, Freiburg, Deutschland). Diese bestand aus einem Spritzteil mit zwei vergoldeten Buchsen für Filzeinsätze. Der Mittenabstand von Kathode zur Anode betrug 2 cm, der Durchmesser ca. 0,5 cm.

### **2.7.1. Somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP)**

Bei allen Probanden wurden jeweils beidseits SSEP unter Stimulation des N. medianus bzw. des N. tibialis abgeleitet, um eine mögliche, klinisch inapparente Hinterstrangstörung auszuschließen. Verwendet wurden dabei als Ableitelektroden jeweils sterile Akkupunktornadeln mit Vollmetallgriff (Hwato Master Touch, Firma Europe-Hua Tuo & Co AB, Stockholm, Schweden). Ein Ausschluss der Probanden von der Studie erfolgte bei pathologischen Werten der jeweiligen Reizantwort-Latenzen bzw. Amplituden. Die laborinternen Grenzwerte für die kortikale N20-Antwort der N.-medianus-SSEPs betragen für die Amplitude größer/gleich 0,6  $\mu\text{V}$  und für die N20-Latenz kleiner/gleich 22,3 ms. Für die kortikale P40-Antwort der N.-tibialis-SSEPs lagen sie für die Amplitude bei größer/gleich 0,3  $\mu\text{V}$  und für die P40-Latenz kleiner/gleich 45 ms.

### **2.7.1.1. Medianus-SSEP**

Am ventralen Handgelenk mittig wurde über dem N. medianus die Stimulationselektrode mit proximal liegender Kathode angebracht. Die Platzierung der Ableiteelektroden am Kopf orientierte sich am internationalen 10-20-System (Jasper 1958). Die Ableiteelektroden wurden in diesem Fall an der Kopfhaut über C3` (für den rechten Arm) bzw. C4` (für den linken Arm) und Fz positioniert. Die Erdung erfolgte jeweils an der zu messenden Extremität im Unterarmbereich (proximal der Stimulationselektrode). Pro Sekunde wurden nun 3 Stromimpulse knapp oberhalb der motorischen Reizschwelle abgegeben. Die Dauer des Impulses (Impulsbreite) betrug 300  $\mu$ s. Ein Durchlauf von 100 Impulsen wurde pro Seite einmal wiederholt, mindestens jedoch so oft, bis sich die (gemittelte) Amplitude einwandfrei reproduzieren ließ (Stöhr, Dichgans u.a. 1996).

### **2.7.1.2. Tibialis-SSEP**

Die Reizung des N. tibialis erfolgte hinter dem Malleolus medialis. Die Ableitelektroden befanden sich über Cz` und Fz. Die Erdung wurde jeweils am Unterschenkel des zu messenden Beines angebracht. Hier wurde der Durchlauf von 200 Impulsen pro Seite einmal wiederholt. Sonst war der Vorgang identisch zur Messung der Medianus-SSEPs.

### **2.7.2. Neurographien**

Zum Ausschluss einer subklinischen Polyneuropathie wurden bei gesunden Probanden ab dem 61. Lebensjahr Neurographien des N. tibialis und N. suralis am rechten Bein durchgeführt. Die Patienten-Gruppe unterzog sich im Rahmen der klinischen Routine ohnehin diesen Messungen. Die Messung erfolgte jeweils nicht-invasiv mittels bipolarer Oberflächenelektroden (Firma Schuler, Medizintechnik, Freiburg, Deutschland).

### **2.7.2.1. Motorische Neurographie des N. tibialis**

Die Ableitung der Muskelsummenaktionspotentiale (CMAP) nach Stimulation des N. tibialis erfolgte am M. abductor hallucis, wobei die indifferente Elektrode am Grundgelenk der Großzehe angebracht wurde. Die Stimulationsstärke wurde sukzessive bis zum Erreichen einer supramaximalen Reizantwort erhöht. Reizorte waren zum einen hinter dem Malleolus medialis und zum anderen in der Kniekehle. Die Erdungselektrode wurde proximal von den Ableitungselektroden befestigt. Zur Erfassung der motorischen NLG wurde der N. tibialis nacheinander an den oben beschriebenen distalen und proximalen Stellen stimuliert und der Abstand zwischen den Stimulationsorten gemessen. Die cMAP Amplitude wurde in Millivolt (mV) gemessen.

### **2.7.2.2. Sensible antidrome Neurographie des N. suralis**

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wurde hier durch antidrome Stimulation ermittelt. Der Nerv wurde am mittleren Teil der Unterschenkelrückseite stimuliert. Abgeleitet wurde das SNAP (sensibles Nervenaktionspotential) an einem weiter distal gelegenen Hautareal direkt über dem Endast des N. suralis. Die Stimulations-Intensität wurde langsam in 1-2 mA Schritten gesteigert bis ein maximal großes SNAP ausgelöst werden konnte. Dessen Amplitude wurde in Mikrovolt gemessen. Zusätzlich wurde nach Messung der Distanz zwischen Stimulations- und Ableiteelektroden die NLG berechnet. Die Reizantwort wurde zuvor über 10 Stimulationen gemittelt („averaging“) (Bischoff 2008).

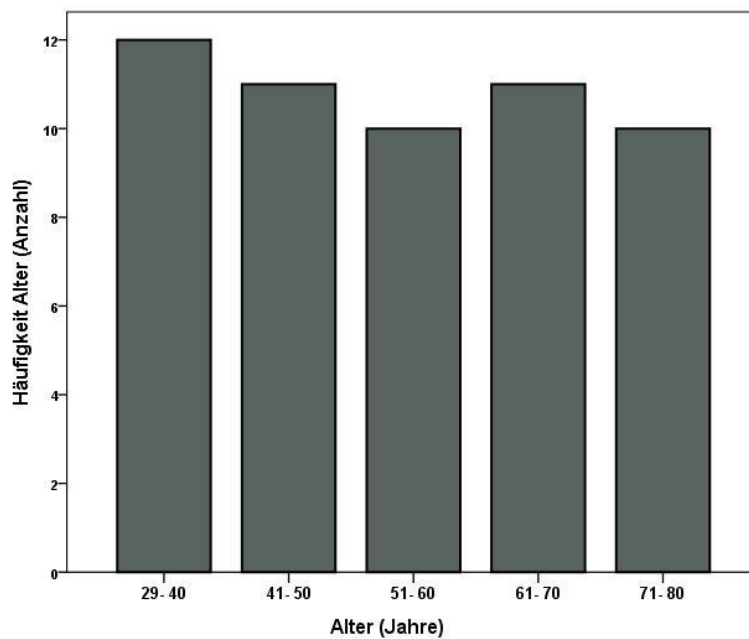
## **2.8. Statistische Auswertung**

Die deskriptive und statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe von SPSS (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte zunächst mittels Shapiro-Wilk-Test; alle Daten waren nicht normalverteilt. Daher wurde zur Berechnung von Korrelations-Prüfungen auf den Spearman-Rho-Koeffizienten zurückgegriffen. Auf Gruppenunterschiede wurde mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft. Als statistisches Signifikanzlevel wurde grundsätzlich zunächst  $p < 0,05$  angenommen. Mit Hilfe der Benjamini-Hochberg-Prozedur erfolgte post-hoc eine Korrektur auf multiples Testen mit entsprechender Adjustierung der Signifikanzlevel.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Gruppe gesunder Probanden

Von den insgesamt 54 gesunden Probanden waren 37 weibliche und 17 männliche Personen. Das Probandenalter lag zwischen 30 und 76 Jahren. Die Verteilung des Probanden-Alters nach Lebensdekaden zeigt Abbildung 11. Der Alters-Median betrug 54 Jahre (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD)  $53,4 \pm 14,6$ ).



**Abbildung 11:** Verteilung der Altershäufigkeit nach Dekaden

Die Auswertung des Oldfield Fragebogens ergab, dass 51 Personen der Gruppe Rechtshänder und 3 Personen Linkshänder waren.

### 3.1.1. Ergebnisübersicht der erhobenen Daten

In den folgenden Tabellen werden die erhobenen Daten der Gruppe gesunder Probanden deskriptiv dargestellt (Tabelle 3-5):

**Tabelle 3:** Zeitliche kinästhetische (TDMT) und somatosensible (STDT) Wahrnehmungsschwelle (Ergebnisse der Gruppe gesunder Probanden)

	TDMT FCR rechts	TDMT FCR links	TDMT TA rechts	STDT linke Hand	STDT rechte Hand	STDT rechter Fuß
Mittelwert	81,3	82,2	102,9	79,6	81,4	109,5
Median	81,7	78,3	102,5	78,7	81,2	112,5
Minimum	48	53	82	50	51	71
Maximum	121	118	142	130	126	148
SD	16,6	15,3	17,0	17,7	17,8	20,3

*Interstimulus Intervall (ISI) jeweils in ms, SD: Standardabweichung, FCR: M. flexor carpi radialis, TA: M. tibialis anterior*

**Tabelle 4:** Propriozeptive Tests (Ergebnisse der Gruppe gesunder Probanden)

	LED rechte Hand	LED linke Hand	PFEIL rechte Hand	PFEIL linke Hand	PASSIV rechte Hand	PASSIV linke Hand	LED rechter Fuß	PFEIL rechter Fuß
Mittelwert	3,2	3,6	3,2	3,2	2,2	1,7	2,7	2,6
Median	3,3	4,5	2,8	3,6	2,4	1,8	3,0	2,8
Minimum	1	1	0	1	1	1	1	1
Maximum	12	16	18	9	8	6	10	8
SD	1,9	2,1	2,7	1,6	1,1	1,0	1,6	1,4

*Abweichung jeweils in °, SD: Standardabweichung*

**Tabelle 5: Neunlochstecktest (Ergebnisse der Gruppe gesunder Probanden)**

	Neunlochstecktest rechts	Neunlochstecktest links
Mittelwert	18,8	18,5
Median	18,5	18,6
Minimum	14	14
Maximum	28	27
SD	2,6	2,7

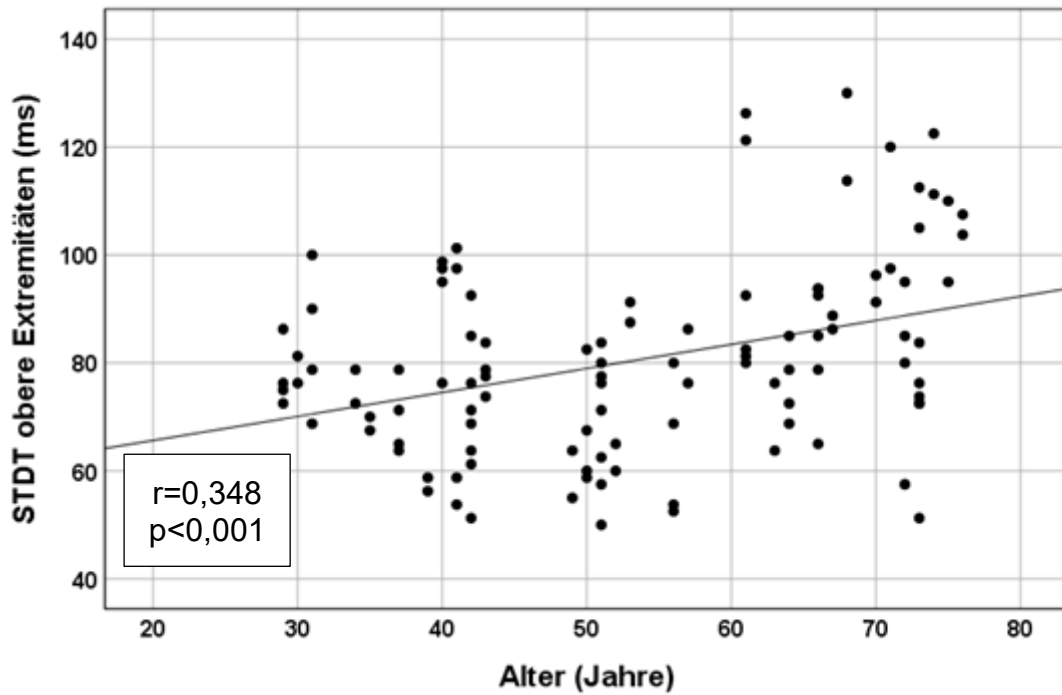
*Ergebnisse des Neunlochstecktests in Sekunden, SD: Standardabweichung*

### **3.1.2. Korrelationen mit dem Alter**

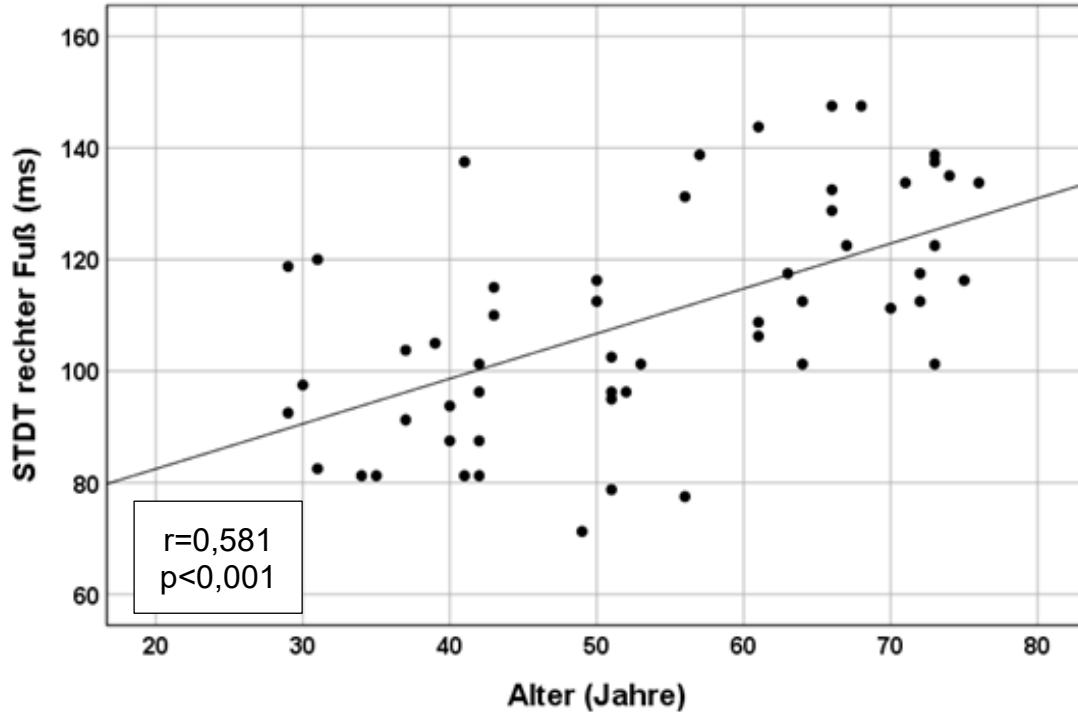
Auf Basis dieser Daten wurden anschließend Korrelationskoeffizienten zur Frage der Altersabhängigkeit der zeitlich-diskriminativen und der propriozeptiven Leistung berechnet. Nach der Benjamini-Hochberg-Prozedur verblieben folgende Ergebnisse formal statistisch signifikant: Höheres Alter ist durchweg mit schlechteren Diskriminationsschwellen assoziiert: STDT der rechten und linken Hand zusammengefasst ( $r=0,348$ ,  $p<0,001$ ) und Fuß ( $r=0,581$ ,  $p<0,001$ ), sowie TDMT der beiden oberen ( $r=0,267$ ,  $p=0,005$ ) und der rechten unteren Extremität ( $r=0,465$ ,  $p<0,001$ ). Eine graphische Darstellung dieser Korrelationen ist den Abbildungen 12 bis 15 zu entnehmen.

Es zeigten sich dagegen keine signifikanten Korrelationen von Alter und den Leistungen in den Propriozeptionstests, weder für die oberen Extremitäten (LED:  $r=0,097$ ,  $p=0,320$ , PFEIL:  $r=-0,148$ ,  $p=0,128$  und PASSIV:  $r=0,108$ ,  $p=0,267$ ), noch für den Fuß (LED:  $r=-0,021$ ,  $p=0,878$  und PFEIL:  $r=-0,115$ ,  $p=0,408$ ).

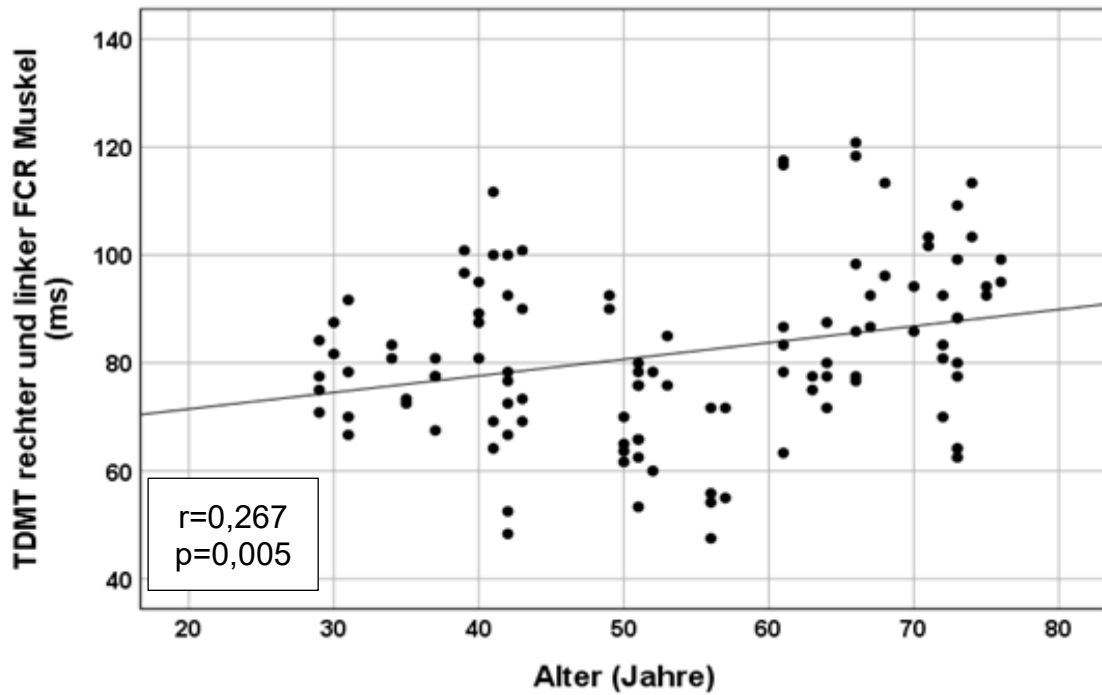




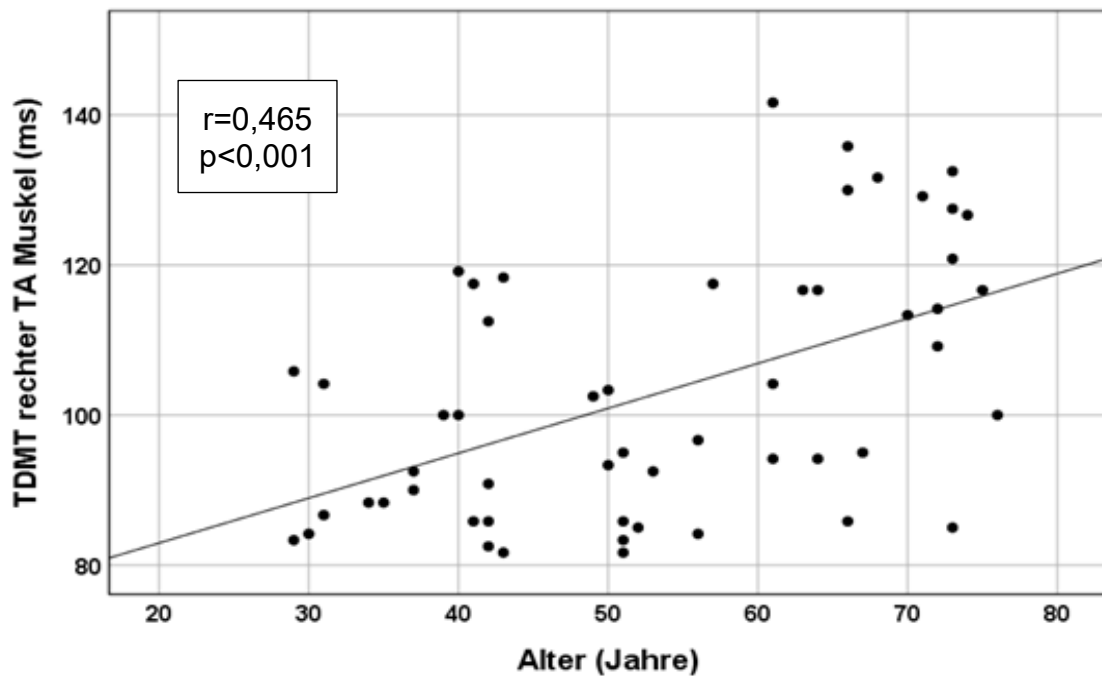
**Abbildung 12:** Korrelation von STDT der oberen Extremitäten mit dem Alter  
Abkürzungen: STDT: somatosensible Wahrnehmungsschwelle



**Abbildung 13:** Korrelation von STDT des rechten Fußes mit dem Alter  
Abkürzungen: STDT: somatosensible Wahrnehmungsschwelle



**Abbildung 14:** Korrelation von TDMT der oberen Extremitäten mit dem Alter  
Abkürzungen: TDMT: temporale- kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, FCR: *M. flexor carpi radialis*



**Abbildung 15:** Korrelation von TDMT des *M. tibialis anterior* mit dem Alter  
Abkürzungen: TDMT: temporale- kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, TA: *M. tibialis anterior*

## 3.2. PNP-Gruppe

### 3.2.1 Ergebnisübersicht der erhobenen Daten

Die PNP-Gruppe umfasste insgesamt 25 Patienten. Darunter fanden sich 10 weibliche und 15 männliche Personen. Das Probandenalter lag zwischen 47 und 79. Der Alters-Median betrug 61 Jahre (Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD)  $61,9 \pm 9,74$ ). Die Auswertung des Oldfield-Fragebogens ergab, dass alle Teilnehmer Rechtshänder waren.

Im Folgenden werden die erhobenen Daten der PNP-Gruppe zunächst deskriptiv anhand entsprechender Tabellen (siehe Tabelle 6-8) dargestellt:

**Tabelle 6:** Zeitliche kinästhetische (TDMT) und somatosensible (STDT) Wahrnehmungsschwelle (Ergebnisse der PNP-Gruppe)

	TDMT FCR rechts	TDMT TA rechts	STDT rechte Hand	STDT rechter Fuß
Mittelwert	126,6	155,2	121,7	157,8
Median	116,7	170,0	113,7	178,8
Minimum	68,3	92,5	61,0	87,5
Maximum	181,0	196,0	176,2	196,0
SD	33,4	35,1	34,3	39,6

*Interstimulus Intervall (ISI) jeweils in ms, SD: Standardabweichung, FCR: M. flexor carpi radialis, TA: M. tibialis anterior*

**Tabelle 7:** Propriozeptive Tests (LED, PFEIL, PASSIV), Ergebnisse der PNP-Gruppe)

	LED rechte Hand	PFEIL rechte Hand	PASSIV rechte Hand	LED rechter Fuß	PFEIL rechter Fuß
Mittelwert	5,9	5,7	2,2	6,4	8,3
Median	5,3	5,3	1,8	7,0	6,2
Minimum	1,7	2,2	0,5	2,1	3,2
Maximum	13,1	11,3	8,3	11,6	16,4
SD	2,7	2,7	1,6	2,5	4,1

Abweichung jeweils in °, SD: Standardabweichung

**Tabelle 8:** Neunlochstecktest (Ergebnisse der PNP-Gruppe)

	Neunlochstecktest rechts
Mittelwert	23,6
Median	22,9
Minimum	16,4
Maximum	38,3
SD	5,1

Ergebnisse Neunlochstecktest in Sekunden, SD: Standardabweichung

### 3.3. Vergleich der Gruppe gesunder Probanden mit der PNP-Gruppe

Zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen wurden aus der gesamten Gruppe gesunder Probanden 25 Probanden bestmöglich nach Alter und Geschlecht zur vorhandenen PNP-Gruppe gematcht. Alle 50 Personen waren nach Auswertung des Oldfield-Fragebogens Rechtshänder. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über das Alters- und Geschlechts-Matching.

### 3.3.1. Ergebnisübersicht der erhobenen Daten

**Tabelle 9: Übersicht Alters- und Geschlechts-Matching**

PNP Gruppe			Gematchte Probandengruppe		
Nummer	Alter	Geschlecht	Nummer	Alter	Geschlecht
1	54	m	22	53	m
2	71	m	50	73	m
3	54	m	44	56	m
4	47	m	6	49	m
5	73	w	52	71	w
6	68	m	10	68	m
7	54	w	12	51	w
8	53	w	30	51	w
9	79	m	48	72	m
10	61	m	32	66	m
11	71	w	21	73	w
12	59	m	34	64	m
13	51	w	29	50	w
14	71	m	53	74	m
15	75	w	42	72	w
16	64	m	43	74	m
17	75	w	47	73	w
18	51	w	25	52	w
19	60	m	18	61	w
20	74	m	27	75	m
21	62	m	9	66	w
22	46	m	13	41	m
23	53	w	37	51	w
24	63	w	31	64	m
25	59	w	36	57	w
Median: 61 Jahre Mittelwert: 61,9 Jahre Standardabweichung: 9,73 Altersspanne: 47-79 Jahre Weibliche Personen: 10 Männliche Personen: 15			Median: 64 Jahre Mittelwert: 62,4 Jahre Standardabweichung: 10,23 Altersspanne: 41-75 Jahre Weibliche Personen: 12 Männliche Personen: 13		

*Abkürzungen: m: männlich, w: weiblich*

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Alters zwischen der gematchten Probanden- und Patientengruppe ( $p=0,930$ ,  $Z=-0,087$ ). Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse bezüglich der Wahrnehmungsschwellen und der Zeigefehler der Propriozeptionsaufgaben der PNP-Gruppe im Vergleich zur gematchten Probandengruppe. Die PNP-Patienten zeigten sowohl hochsignifikant verlängerte Interstimulusintervalle bei den Diskriminationsschwellen (STDT/TDMT) an allen Messorten als auch erhöhte Abweichraten in den aktiven Propriozeptionstests. In der PASSIVEN Propriozeptionsaufgabe ließen sich dagegen keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen.

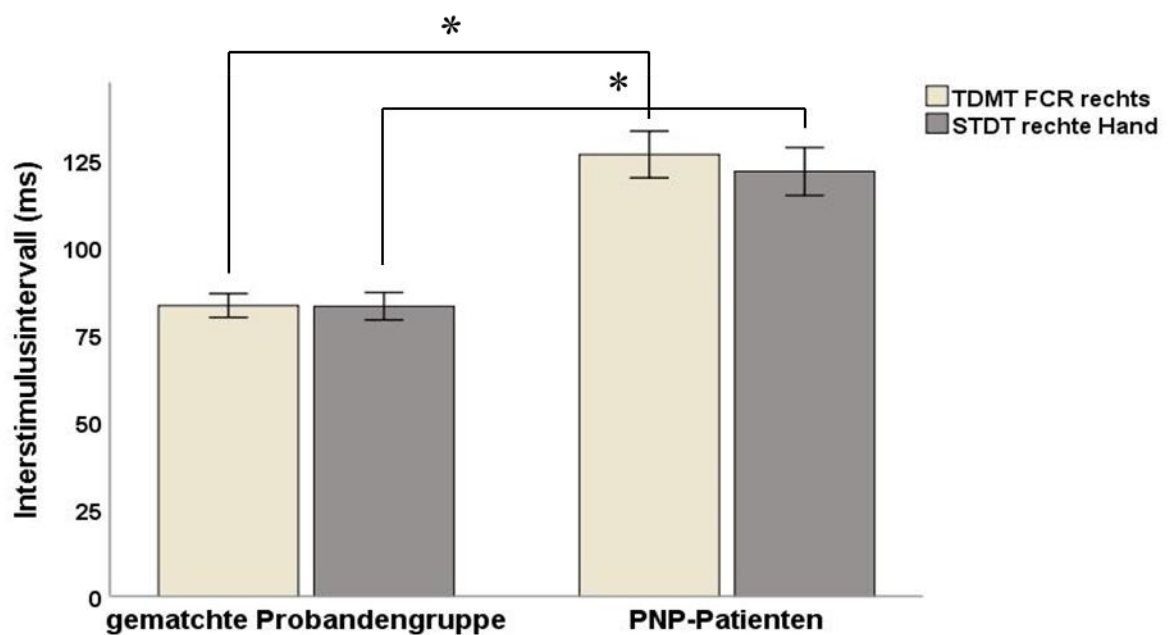
**Tabelle 10:** Ergebnisse der Wahrnehmungsschwellen und der Präzision in den Propriozeptionsaufgaben der gematchten Probandengruppe und der PNP-Patienten

	Probandengruppe (gematcht nach Alter und Geschlecht)		PNP- Patienten		Signifikanzlevel (Mann-Whitney-U- Test)	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	U-Wert	p- Wert
STDT re.Hand (ms)	81,4	20,4	121,8	34,3	-3,81	<0,001 *
STDT re. Fuß (ms)	114,9	20,2	157,8	139,6	-3,39	0,001*
TDMT re.Hand(ms)	83,3	17,1	126,3	33,4	-4,49	<0,001*
TDMT re. Fuß (ms)	106,8	17,9	155,2	35,1	-4,35	<0,001*
LED re. Hand (°)	3,0	1,8	5,9	2,8	-3,77	<0,001*
LED re. Fuß (°)	2,6	1,4	6,5	2,5	-5,01	<0,001*
PFEIL re. Hand (°)	2,9	2,9	5,8	2,7	-4,31	<0,001*
PFEIL re.Fuß (°)	2,3	1,2	8,4	4,1	-5,76	<0,001*
PASSIV re. Hand(°)	2,5	1,3	2,2	1,6	-1,51	0,132

Abkürzungen: STDT: somatosensible taktile Wahrnehmungsschwelle, TDMT: temporale kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, SD: Standardabweichung, \* statistisch signifikant nach Benjamini-Hochberg-Prozedur, re.: rechte/r

### 3.3.2 Gruppenvergleiche

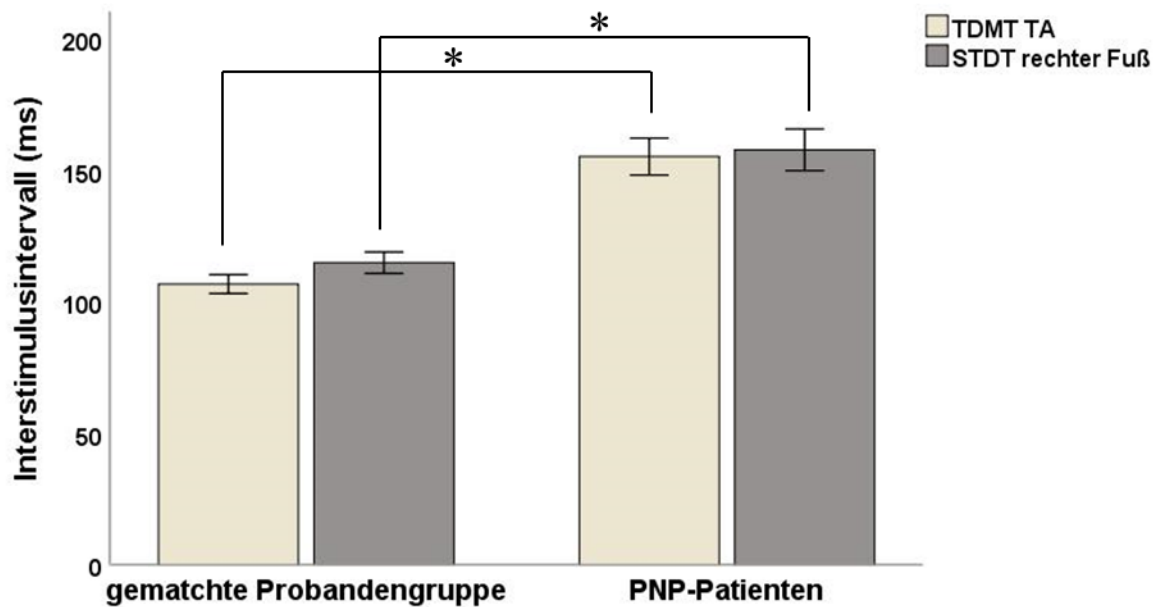
Nachfolgende Abbildungen zeigen jeweils die graphische Darstellung der signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der PNP- und der gematchten Probandengruppe hinsichtlich der Wahrnehmungsschwellen der oberen (Abbildung 16) und unteren (Abbildung 17) Extremität (STDT/TDMT) sowie der Propriozeptionsaufgaben der oberen (Abbildung 18) und unteren (Abbildung 19) Extremität.



**Abbildung 16:** Vergleich der TDMT- und STDT-Werte der oberen Extremität der PNP- und gematchten Probandengruppe

Abkürzungen: TDMT: temporale kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, STDT: somatosensible taktile Wahrnehmungsschwelle, FCR: *M. flexor carpi radialis*,

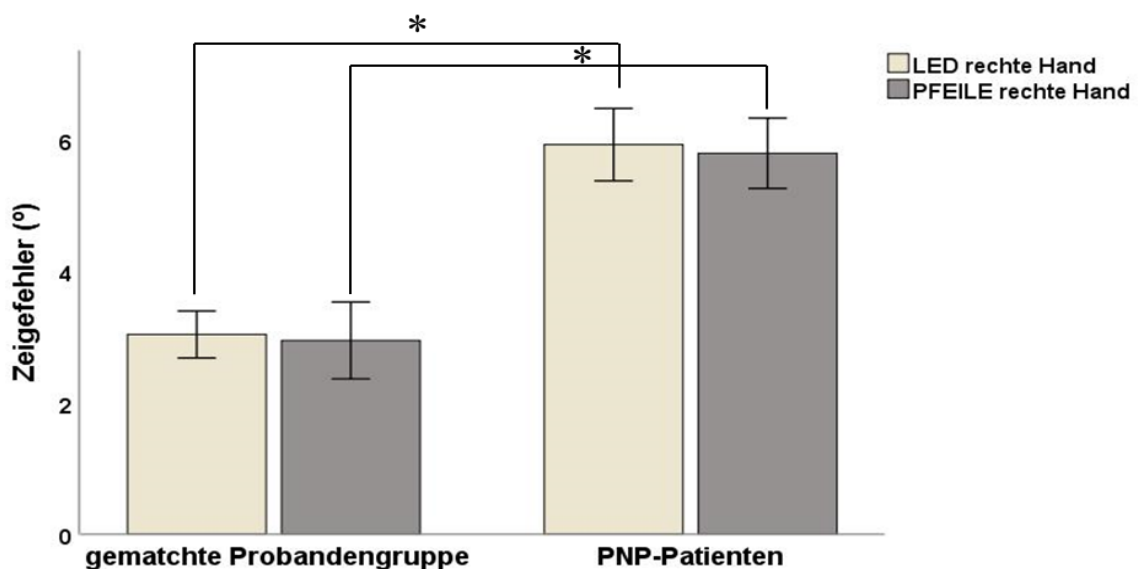
\*: statistisch signifikant



**Abbildung 17:** Vergleich der TDMT- und STDT-Werte der unteren Extremität der PNP- und gematchten Probandengruppe

Abkürzungen: TDMT: temporale kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, STDT: somatosensible taktile Wahrnehmungsschwelle, TA: M. tibialis anterior,

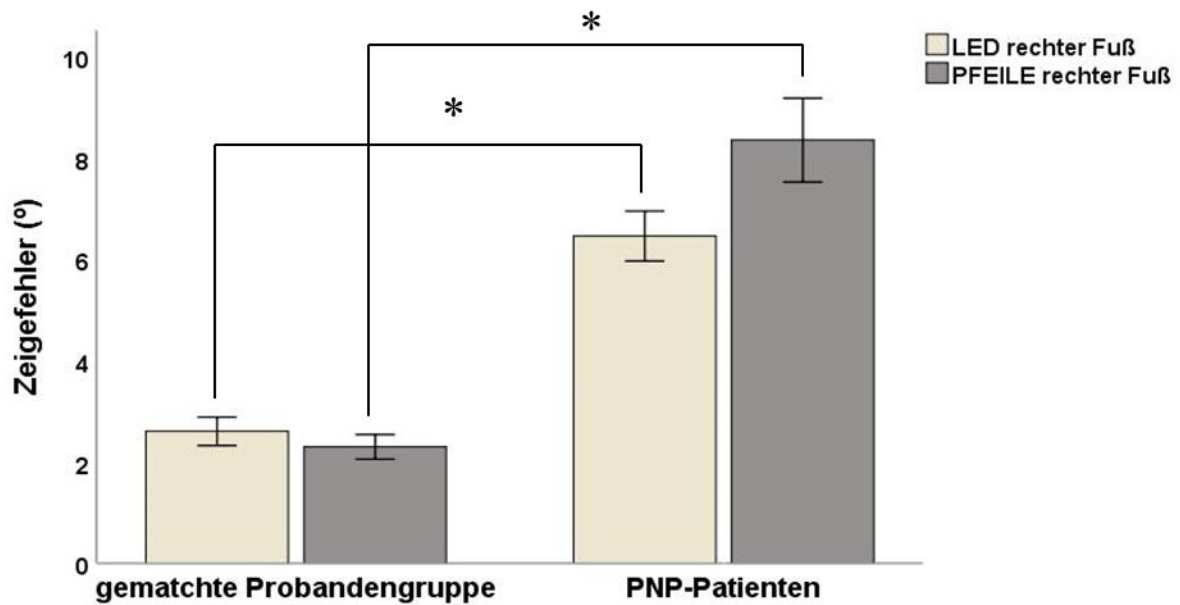
\*: statistisch signifikant



**Abbildung 18:** Vergleich der Mittelwerte der LED- und PFEIL-Aufgabe der oberen Extremität der PNP und gematchten Probandengruppe

Abkürzungen: \*: statistisch signifikant



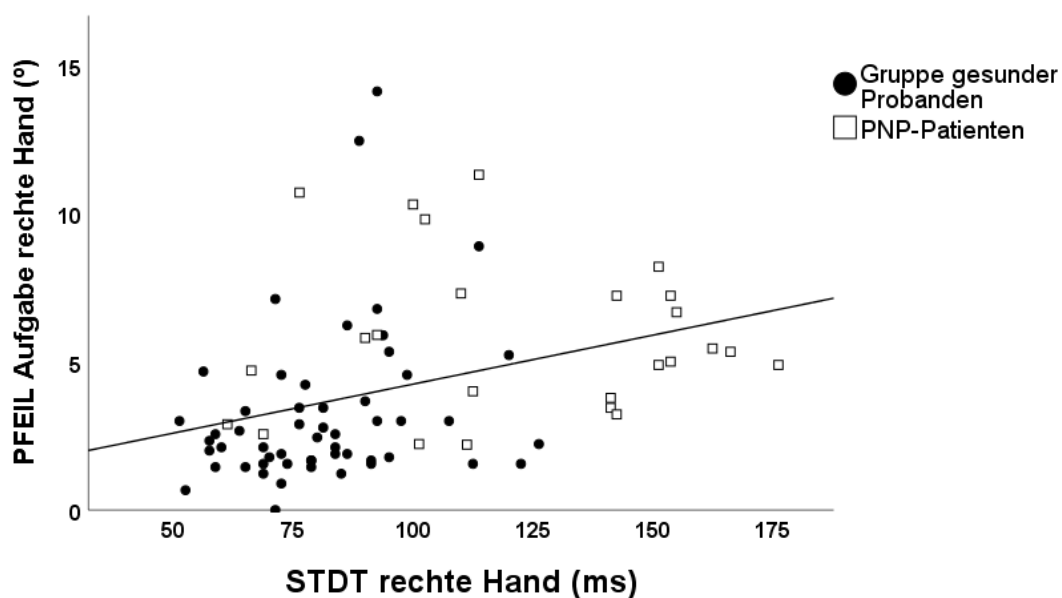


**Abbildung 19:** Vergleich der Mittelwerte der LED- und PFEIL-Aufgabe der unteren Extremität der PNP- und gematchten Probandengruppe  
 Abkürzungen: \*: statistisch signifikant

### 3.4. Gruppe gesunder Probanden und PNP-Patienten: Korrelationen der propriozeptiven Aufgaben mit den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen

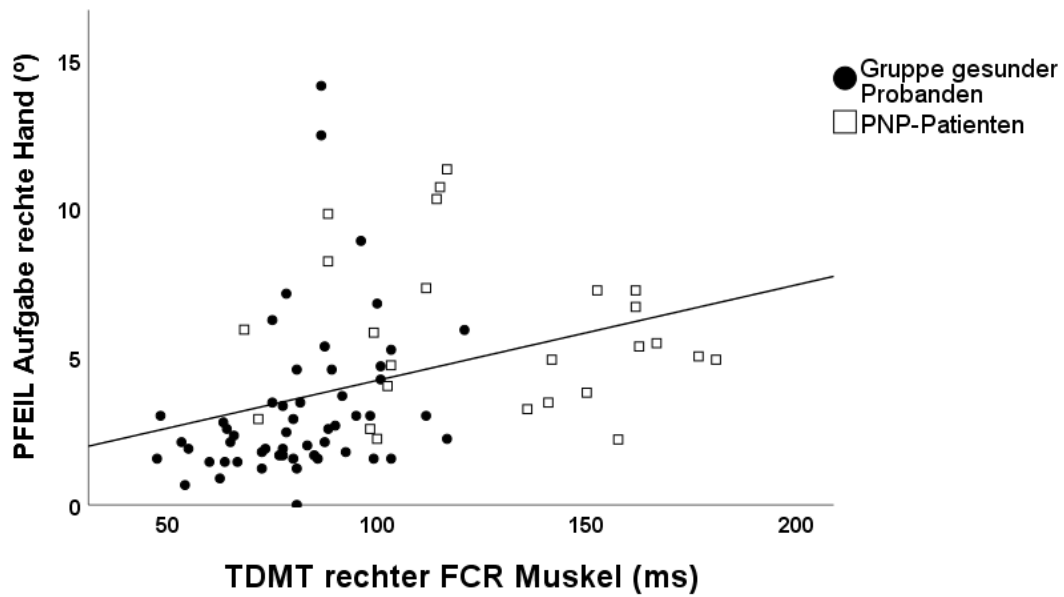
Es wurde in der Gesamtgruppe aus gesunden Probanden und PNP-Patienten geprüft, ob die zeitlichen Diskriminationsschwellen mit den Leistungen in den Propriozeptionstests korrelierten. Hier zeigten sich nach der Korrektur auf multiples Testen signifikante Korrelationen für die Präzision in der PFEIL-Aufgabe mit den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen der oberen Extremitäten (STDT rechte Hand ( $r=0,477$ ,  $p<0,001$ ; siehe Abbildung 20) und der TDMT rechter FCR-Muskel ( $r=0,546$ ,  $p<0,001$ ; siehe Abbildung 21)). Eben solche Korrelationen konnten für die Präzision in der PFEIL-Aufgabe an den unteren Extremitäten nachgewiesen werden (STDT rechter Fuß:  $r=0,336$ ,  $p=0,002$  (siehe Abbildung 22) und TDMT rechter TA-Muskel  $r=0,523$ ,  $p<0,001$  (siehe Abbildung 23)).

Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Zeigegenauigkeit in der LED-Aufgabe und den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen der oberen Extremitäten (STDT rechte Hand:  $r= 0,369$ ,  $p= 0,001$  (siehe Abbildung 24) und TDMT rechter FCR-Muskel:  $r=0,435$ ,  $p<0,001$  (siehe Abbildung 25)). Auch bezüglich der Fehlerabweichungen in der LED-Aufgabe und den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen der unteren Extremitäten (STDT rechter Fuß:  $r= 0,372$ ,  $p=0,001$  (siehe Abbildung 26) und TDMT rechter TA-Muskel:  $r= 0,460$ ,  $p<0,001$  (siehe Abbildung 27)) konnten signifikante Korrelationen gezeigt werden. Kein signifikanter korrelativer Zusammenhang bestand zwischen der Wahrnehmungsgenauigkeit in der PASSIV-Aufgabe und den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen der oberen Extremitäten (STDT rechte Hand und TDMT rechter FCR-Muskel).



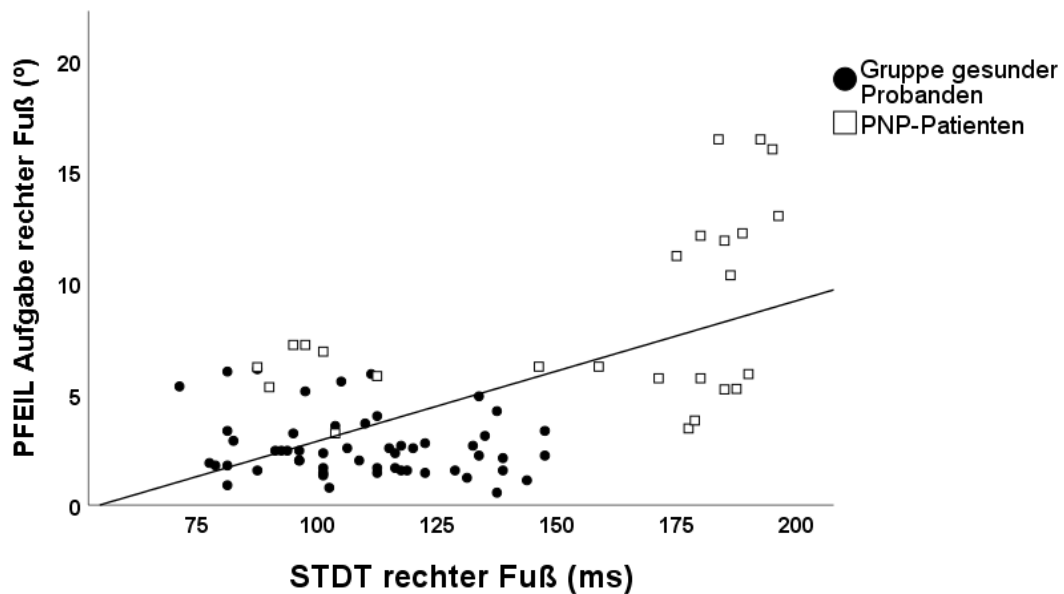
**Abbildung 20:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL-Aufgabe und STDT der rechten Hand

Abkürzungen: STDT: somatosensible Wahrnehmungsschwelle



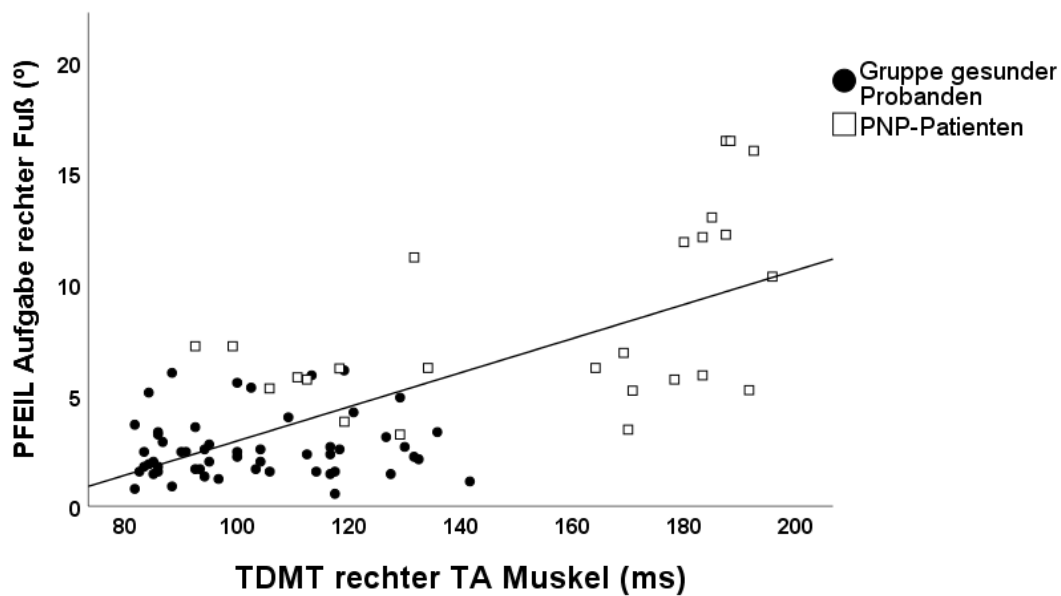
**Abbildung 21:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL Aufgabe und TDMT des rechten FCR-Muskels

Abkürzungen: TDMT: temporale kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, FCR: M. flexor carpi radialis



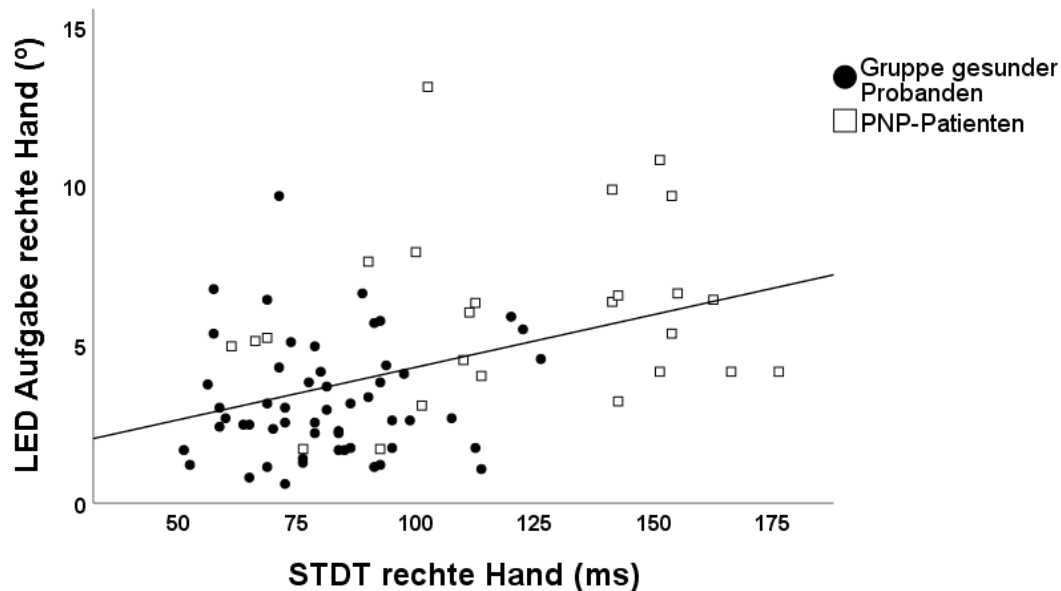
**Abbildung 22:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL-Aufgabe und STDT des rechten Fußes

Abkürzungen: STDT: somatosensible Wahrnehmungsschwelle



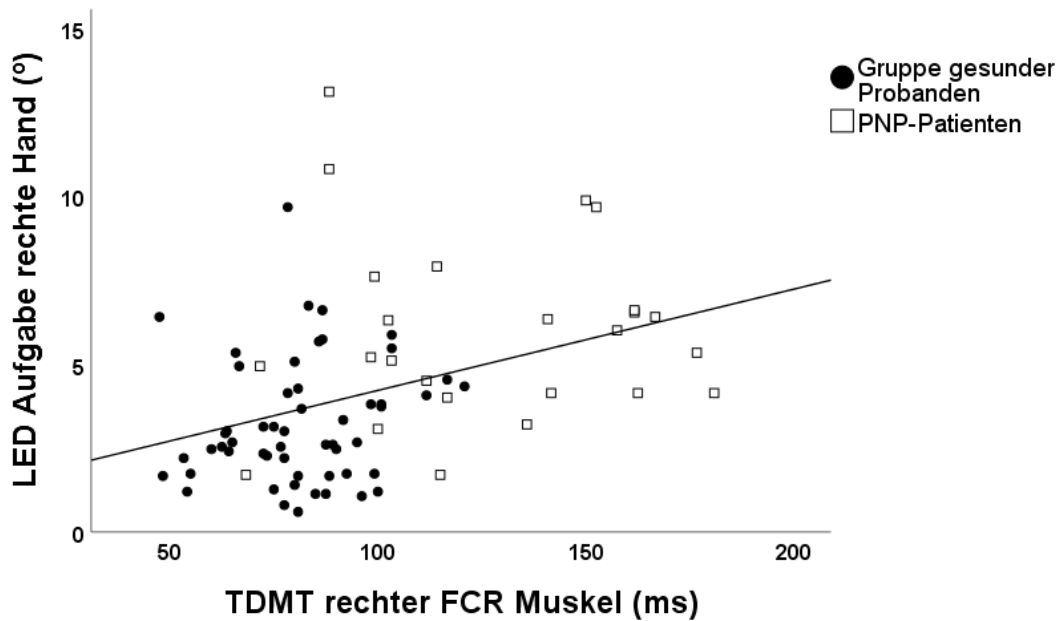
**Abbildung 23:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL-Aufgabe und TDMT des rechten TA-Muskels

Abkürzungen: TDMT: temporale kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, TA: M. tibialis anterior



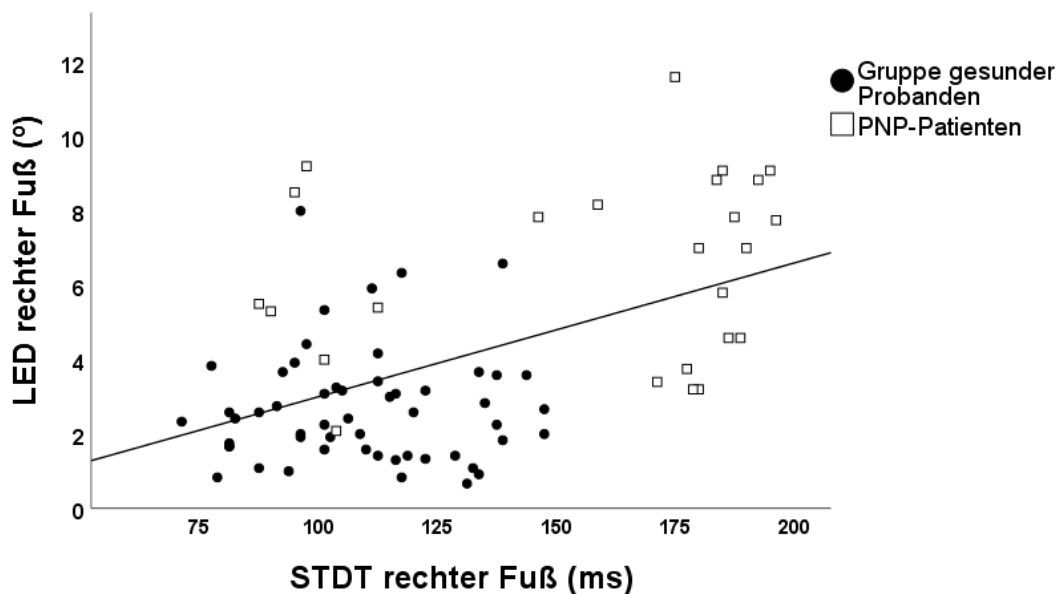
**Abbildung 24:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und STDT der rechten Hand

Abkürzungen: STDT: somatosensible Wahrnehmungsschwelle



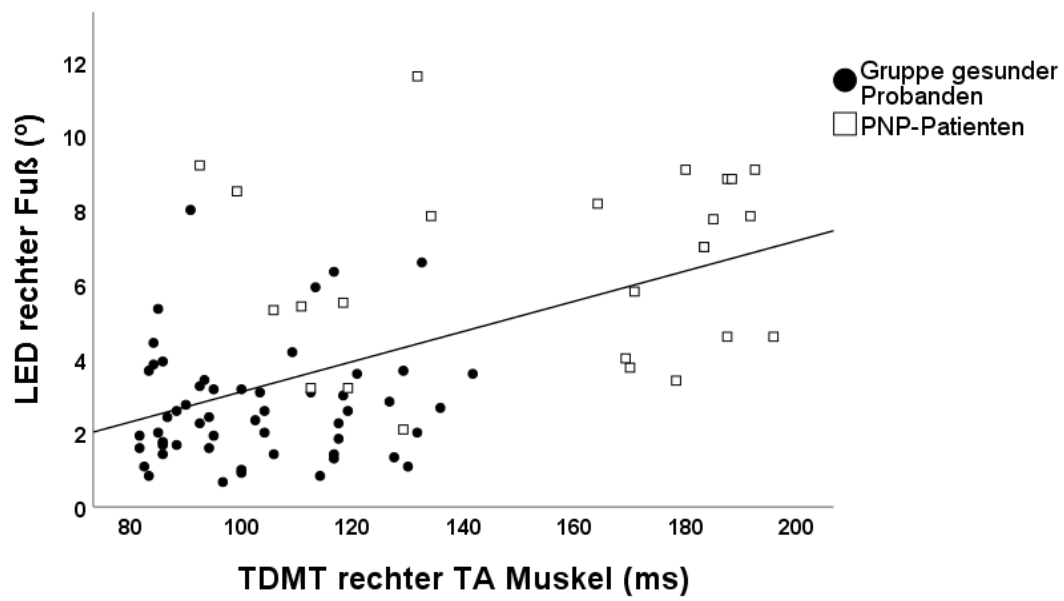
**Abbildung 25:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und TDMT des rechten FCR-Muskels

Abkürzungen: TDMT: temporale- kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, FCR: *M. flexor carpi radialis*



**Abbildung 26:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und STDT des rechten Fußes

Abkürzungen: STDT: somatosensible Wahrnehmungsschwelle



**Abbildung 27:** Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und TDMT des rechten TA-Muskels

Abkürzungen: TDMT: temporale kinästhetische Wahrnehmungsschwelle, FCR: M. flexor carpi radialis

## 4. Diskussion

### 4.1. Einleitung

In der vorliegenden Studie wurden die zeitlichen Wahrnehmungsschwellen taktiler und kinästhetischer somatosensorischer Stimuli (STDT und TDMT) und die propriozeptive Präzision in einer Gruppe von gesunden Probanden und Patienten mit Polyneuropathie untersucht. Die zeitlichen Wahrnehmungsschwellen wurden an den oberen und unteren Extremitäten getestet. In unterschiedlichen Versuchsanordnungen wurde die Propriozeption in zwei „aktiven“ Zeigerversuchen und einem „passiven“ Test (Wahrnehmung der Gelenkstellung) untersucht, wobei jeweils die Testapparatur eine visuelle Rückmeldung verhinderte (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

Das Hauptziel der Studie war es, den Einfluss von Alter und einer gestörten peripheren Nervenleitung auf diese beiden Variablen systematisch zu untersuchen. Ferner wurde geprüft, ob ein direkter Zusammenhang zwischen den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen und der propriozeptiven Präzision besteht, nachdem STDT und vor allem TDMT in diesem Kontext bei Bewegungsstörungen häufig diskutiert werden. In früheren Untersuchungen hatten sich erhöhte STDT-Werte bei verschiedenen Arten von Dystonien (Tinazzi, Frasson u.a. 1999; Bara-Jimenez, Shelton u.a. 2000; Aglioti, Fiorio u.a. 2003; Tinazzi, Fiorio u.a. 2004), beim M. Parkinson (Artieda, Pastor u.a. 1992; Conte, Leodori u.a. 2016; Conte, Modugno u.a. 2010) und bei multipler Systematrophie (Rocchi, Conte u.a. 2013) gezeigt. Ebenso waren erhöhte TDMT-Werte bei M. Parkinson (Fiorio, Stanzani u.a. 2007) und bei Patienten mit essentiell oder funktionellem Tremor (Tinazzi, Fasano u.a. 2013; Tinazzi, Fasano u.a. 2014) nachgewiesen worden.

Zusammenfassend konnte in der Polyneuropathie-Gruppe im Vergleich zur gesunden Probandengruppe höhere zeitliche Wahrnehmungsschwellen sowie größere Zeigefehler in den aktiven Propriozeptionsaufgaben gezeigt werden.

Weiterhin konnte bei der Gruppe gesunder Probanden ein Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Alter und ansteigenden zeitlichen Wahrnehmungsschwellen (STDT und TDMT) nachgewiesen werden (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019). Im Detail soll nun auf die einzelnen Hypothesen der Arbeit eingegangen werden.

#### **4.2. Fortgeschrittenes Alter zeigt erhöhte STDT/TDMT Werte**

Die erste Hypothese der Arbeit prognostizierte ansteigende zeitliche Wahrnehmungsschwellen mit fortschreitendem Alter. Innerhalb der Gruppe gesunder Probanden zeigten sich hierzu jeweils signifikante Korrelationen zwischen Alter und erhöhten zeitlichen Wahrnehmungsschwellen (STDT und TDMT) sowohl in den Messungen der oberen als auch der unteren Extremitäten. Die Studien-Teilnehmer wurden bereits primär nach dem Merkmal „Alter“ rekrutiert, so dass sich die Jahrgänge weitgehend gleichmäßig auf die 5 Lebensdekaden zwischen 30 und 80 Jahren verteilten (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019). In einer früheren Studie war diese Altersabhängigkeit der zeitlichen Diskriminationsschwelle in gleicher Art bislang lediglich in Hinblick auf die STDT für die oberen Extremitäten nachgewiesen worden (Ramos, Esquenazi u.a. 2016). Mit dieser Arbeit konnte der Befund nun nicht nur auf die TDMT erweitert werden, sondern belegt auch die positive Korrelation ansteigender Schwellenwerte mit dem Alter für **beide** Paradigmen (STDT **und** TDMT) auch für die **unteren** Extremitäten. Generell ist diese Untersuchung nach Kenntnis der Autorin die erste Studie, die die Durchführbarkeit der TDMT an den unteren Extremitäten (explizit M. tibialis anterior) belegt. Die erhobenen Daten stützen die Hypothese, dass die Fähigkeit zur zeitlichen Diskrimination somatosensibler Stimuli im Alter abnimmt; dies scheint für taktile und kinästhetische Reize gleichermaßen zu gelten.



Zumindest bei den älteren Probanden wurde in dieser Arbeit das Vorliegen einer Polyneuropathie neurographisch ausgeschlossen, so dass die beschriebenen Befunde zunächst vorwiegend durch altersbedingte Veränderungen im zentralen Nervensystem erklärbar sein sollten, welche für die zeitliche Diskrimination relevant sind (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

So könnte eine Abnahme der GABAergen Neurotransmitter im Alter eine Erklärung für erhöhte zeitliche Wahrnehmungsschwellen sein (Ramos, Esquenazi u.a. 2016). Auch eine Reduktion der neuronalen Plastizität innerhalb des somatosensorischen Kortex könnte dabei eine entscheidende Rolle spielen, da physiologisches Älterwerden mit einem Verlust der synaptischen Kontakte und einer relativen Abnahme der Erregbarkeit intrakortikaler Hemmkreise verbunden ist (Pellicciari, Miniussi u.a. 2009).

Dies führt zu einer Abnahme der sensiblen Verarbeitungsmöglichkeit (Pellicciari, Miniussi u.a. 2009). Ein möglicher Beitrag subklinischer neurokognitiver Defizite, welcher mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher wird, zu den erhöhten zeitlichen Wahrnehmungsschwellen bleibt ungewiss (Gibbon, Church u.a. 1984; Allman und Meck 2012). Als Nebenbefund ist in diesem Kontext zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie keine signifikanten Korrelationen zwischen fortgeschrittenem Alter und den Zeige- bzw. Schätzfehlern in den propriozeptiven Aufgaben aufgezeigt werden konnten. Vorhergehende Untersuchungen suggerierten jedoch, dass es einen altersbezogenen Rückgang der Präzision in der „passiven“ Propriozeption geben könnte. So wurde ein gestörter Lagesinn des Fingers bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden beschrieben (Ingemanson, Rowe u.a. 2016; Rinderknecht, Lamercy u.a. 2017). Ähnliches wurde für den Lagesinn im Bereich des Fußgelenkes gezeigt (Ko, Simonsick u.a. 2015).

Demgegenüber dokumentierten Zhang et al., dass das Alter keinen Einfluss auf die Genauigkeitsrate im Rahmen einer Zeigeaufgabe unter eingeschränkten visuellen Feedback-Bedingungen hat. Diese Studie befasste sich jedoch nur mit aktiven Zeigeaufgaben (Zhang, Yang u.a. 2015).

Die Ergebnisse dieser Studien könnten einen Hinweis auf die altersabhängige Verminderung nur der passiven propriozeptiven Leistung geben. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Testlokalisierung in dieser und den Vorstudien mag dieser Zusammenhang vielleicht nur für die am weitesten distal gelegenen Gelenke (Finger) gelten.

Es ist daher nicht auszuschließen, dass die PASSIV-Aufgabe, welche in der vorliegenden Studie am Handgelenk durchgeführt wurde, nicht geeignet war, kleinere Positionsabweichungen aufzuzeigen, da die Winkelsensitivität am proximal gelegenen, größeren Gelenk physiologischerweise geringer ist. Aber auch andere methodische Unterschiede zwischen den Studienansätzen könnten zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben, beispielweise die Tatsache, dass die Ausführung der passiven Bewegung in der vorliegenden Studie von einem Untersucher und nicht von einem elektrischen Gerät ausgeführt wurde und dass andere somatosensible Reize, wie zum Beispiel die direkte Berührung der Haut in der Goniometerschiene, möglicherweise als Störfaktor auftraten (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

#### **4.3. Polyneuropathie ist assoziiert mit erhöhten STDT/TDMT- und Propriozeptionswerten**

Die zweite Hypothese, die der Arbeit zugrunde lag, wonach sowohl propriozeptive Leistung als auch zeitliche Diskriminationsfähigkeit somatosensibler Stimuli bei Polyneuropathie reduziert sind, konnte ebenfalls bestätigt werden.

Die PNP-Patienten zeigten entsprechend der Erwartung deutlich schlechtere propriozeptive Leistungen als die gesunde Kontrollgruppe. Dies ist plausibel auf den reduzierten peripheren afferenten „Input“ als Folge der Polyneuropathie zurückzuführen (Rothwell, Traub u.a. 1982; Sainburg, Ghilardi u.a. 1995). Allerdings galt diese Beobachtung nur für die aktiven Zeigeaufgaben (LED und PFEIL).

Wie oben bereits ausgeführt, ist es sehr wahrscheinlich, dass die PASSIV-Aufgabe am Handgelenk mit den damit assoziierten vergleichsweise großen Bewegungen zu wenig anspruchsvoll war, um einen signifikanten Unterschied zwischen den PNP-Patienten und der gesunden Probandengruppe zu detektieren. Hier wäre mutmaßlich eine Untersuchung an den Fingergelenken zielführender gewesen. Aufgrund der Tatsache, dass das Fuß-Goniometer in der hier verwendeten Konstruktion keine von der Schwerkraft unabhängigen Bewegungen zuließ, wurde die PASSIV-Aufgabe nur an den oberen Extremitäten durchgeführt.

Dort ist, aus klinischer Erfahrung, die propriozeptive Dysfunktion bei den häufig längenabhängigen Polyneuropathien weniger stark ausgeprägt, so dass die Aussagekraft der Ergebnisse der PASSIV-Aufgabe zusätzlich eingeschränkt ist (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

Darüber hinaus zeigten PNP-Patienten in dieser Studie im Vergleich zu den alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen ein deutlich eingeschränktes zeitliches Diskriminationsverhalten, sichtbar an signifikant erhöhten Wahrnehmungsschwellen unter allen gemessenen Bedingungen (STDT und TDMT, obere und untere Extremitäten). Die suggestive Ursache hierfür ist in der pathognomonischen inadäquaten Signalleitungsfähigkeit des peripheren Nervensystems zu suchen. Aus dieser Beobachtung kann gefolgert werden, dass gestörte periphere Afferenz das Funktionsniveau bei STDT- und TDMT-Aufgaben erheblich negativ beeinflussen kann, ohne dass hier eine relevante zusätzliche Störung von zentralen Prozessen anzunehmen ist (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019). Erkrankungen des peripheren Nervensystems, neben den Polyneuropathien z. B. auch radikuläre oder fokale Kompressionssyndrome, schränken daher die allgemeine Verwertbarkeit von Experimenten zur zeitlichen Diskrimination möglicherweise erheblich ein, was wiederum die Beurteilung von entsprechenden Befunden insbesondere bei Bewegungsstörungen schwierig macht. Hier sei auf die hohe Prävalenz von Polyneuropathien bei der Parkinson-Erkrankung hingewiesen (Conradt, Guo u.a. 2018).

Eine mögliche Einschränkung der Studie könnte die Heterogenität der Polyneuropathie-Patienten in Bezug auf Art und Schweregrad der Neuropathie sein. Während ein Anstieg der STDT und TDMT bei demyelinisierender PNP möglicherweise eher zu erwarten wäre als bei axonaler oder Small-Fibre-Neuropathie, bleibt der jeweilige Einfluss der verschiedenen Arten von Nervenschäden spekulativ.

Studien zufolge, welche eher vorwiegend über den distalen Anteil der Neurografien berichten, kann die proximale Demyelinisierung leicht übersehen werden. Folglich wäre es wohl eine Überinterpretation der hier erhobenen Daten, wenn man den Zusammenhang zwischen einem bestimmten Befund in den Neurografien und den zeitlichen Diskriminierungsschwellen herstellen wollte (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

Als weitere Beobachtung ist berichtenswert, dass STDT-Werte und TDMT-Werte durchweg gleichläufige Veränderungen zeigten: Physiologisches Älterwerden und Polyneuropathie als Modell eines vorgezogenen peripheren Alterungsprozesses beeinflusste die beiden Parameter in gleicher Weise. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass *spezifische* Muster veränderter zeitlicher Diskriminierung bei Störungen wie essentiellen Tremor oder Dystonie auf spezifische Veränderungen auf der Ebene des *zentralen* Nervensystems zurückgeführt werden können (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019). Dabei suggerieren funktionelle MRT-Studien eine Beteiligung verschiedener Strukturen des zentralen Nervensystems bei der Verarbeitung zeitlicher Diskrimination. Neben den Basalganglien (Pastor, Day u.a. 2004) und dabei insbesondere dem Putamen (Kimmich, Molloy u.a. 2014) sowie dem superioren Colliculus (Hutchinson, Isa u.a. 2014; Mc Govern, Killian u.a. 2017) scheinen auch der sensomotorische Kortex, der präfrontale Kortex, der vordere Teil des cingulären Kortex, der Lobulus parietalis inferior und das Kleinhirn involviert (Pastor, Day u.a. 2004; Di Biasio, Conte u.a. 2015; Rocchi, Erro u.a. 2017; Erro, Rocchi u.a. 2018).

#### **4.4. Höhere zeitliche Diskriminationsschwellen gehen mit schlechterer aktiver propriozeptiver Leistung einher**

Als ein Befund von großem Interesse sind die Korrelationen zwischen den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen (STDT und TDMT) und den zwei aktiven Propriozeptionsaufgaben (LED und PFEIL) einzuordnen: Höhere Schwellenwerte sowohl im STDT- als auch TDMT-Paradigma waren mit größeren Zeigefehlern in der PFEIL- und LED-Aufgabe der oberen UND unteren Extremitäten assoziiert.

Wie bereits ausgeführt, belegen frühere Studien zwar Veränderungen von STDT- und TDMT-Werten bei Patienten mit Bewegungsstörungen (Artieda, Pastor u.a. 1992; Bara-Jimenez, Shelton u.a. 2000; Fiorio, Stanzani u.a. 2007; Tinazzi, Fiorio u.a. 2006), systematische Untersuchungen hinsichtlich der Wechselbeziehung von zeitlichen Wahrnehmungsschwellen (STDT und TDMT) und propriozeptiver Präzision wurden hingegen nach Kenntnisstand der Autorin bislang nicht veröffentlicht.

Um ein hohes Maß an Präzision in der Bewegung zu erreichen, bedürfen aktive Zeigebewegungen einer permanenten „On-line“-Bewertung von temporo-spatialen Informationen (Georgopoulos 2002). Es ist anzunehmen, dass innerhalb des zentralen Nervensystems die zeitliche Diskrimination, welche eine bewusste Bewertung von Doppelstimuli beinhaltet, einen komplexen Netzwerk-Prozess erfordert. Es könnte spekuliert werden, dass die zeitlichen Wahrnehmungsschwellen und die Präzision bei aktiven Zeigebewegungen Messinstrumente für ein und dasselbe Netzwerk sind (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019). Die Ergebnisse dieser Versuchsanordnung mit positiver Korrelation zwischen diesen Variablen könnten dann die Annahme untermauern, dass Kinästhesie tatsächlich die Verbindung zwischen reduzierter zeitlicher Diskrimination und motorischen Symptomen bei verschiedenen Bewegungsstörungen darstellt (Tinazzi, Stanzani u.a. 2005; Fiorio, Stanzani u.a. 2007; Tinazzi, Fasano u.a. 2013).

Da Korrelationen allerdings keinen direkten Rückschluss auf Kausalität zulassen, sollten auch alternative Erklärungen bedacht werden. Beispielsweise könnten sowohl die zeitlichen Wahrnehmungsschwellen als auch die Zeigeleistung durch einen gemeinsamen dritten Parameter moduliert werden. Dabei kann es sich entweder um einen nicht identifizierten Parameter handeln oder einfach die aufgrund der PNP veränderte Nervenleitung. Beruhte die Korrelation nur auf der gestörten Nervenleitung der PNP-Patienten, wäre nach Hinwegnahme der Daten der PNP-Patienten aus der Gesamtgruppe keine Korrelation mehr zu erwarten. Es verblieben hier jedoch auch innerhalb der Gruppe gesunder Probanden statistisch signifikante Korrelationsergebnisse zwischen den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen (STDT und TDMT) und dem Zeigefehler in der PFEIL-Aufgabe der oberen Extremitäten. Dies stützt die These einer grundsätzlichen Assoziation der beiden Parameter und lässt zumindest die Vermutung zu, dass der Einfluss der reduzierten peripheren Afferenz hier nicht vorrangig ist (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

Funktionelle Bildgebungsstudien zu Propriozeption und zentralen Aktivierungsmustern bei vibrationsinduzierter, vorgetäuschter oder passiver Extremitätenbewegung zeigen zudem, dass es eine Überlappung mit o. g. Hirnregionen gibt, deren Aktivierung auch im Zusammenhang mit der zeitlichen Diskriminierung beschrieben wurde (Francis, Kelly u.a. 2000; Gelnar, Krauss u.a. 1998; Kavounoudias, Roll u.a. 2008; Mima, Sadato u.a. 1999; Naito, Nakashima u.a. 2007; Romaguere, Anton u.a. 2003; Weiller, Juptner u.a. 1996). Letztlich lässt sich aber auch hieraus kein kausaler Zusammenhang belegen.

Die PNP-Gruppe diente in der vorliegenden Arbeit als „Beispielgruppe“ für gestörte Propriozeption. Im Gegensatz zur PNP liegen bei den oben diskutierten Bewegungsstörungen zentrale Defizite vor. Daher wäre es in einem nächsten Schritt wichtig, die Beziehungen zwischen den zeitlichen Wahrnehmungsschwellen und der Propriozeption bei Patienten mit Bewegungsstörungen zu untersuchen (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

Zukünftige Forschung sollte daher die propriozeptive Leistung beispielsweise anhand einer „top-down“-basierten Aufgabe bei bestimmten Bewegungsstörungen untersuchen. Die parallele Evaluation von STDT- und TDMT-Veränderungen könnte weitere Klarheit über einen möglichen Zusammenhang der beiden Verhaltensparameter erbringen. Funktionelle Bildgebung und nicht-invasive Hirnstimulation könnten solche Studien ergänzen, um die anatomischen Grundlagen bzw. die Netzwerke zu identifizieren, welche an beiden Prozessen beteiligt sind (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019).

#### **4.5. Schlussfolgerung**

Sowohl Alter als auch Polyneuropathie haben einen signifikanten Einfluss auf die zeitlichen Diskriminationsschwellen und die propriozeptive Präzision. STDT und TDMT nehmen dabei mit dem Alter zu. Polyneuropathie ist mit höheren STDT/TDMT-Werten und verringerter Präzision bei propriozeptiven Zeigeaufgaben assoziiert. Wenn also insbesondere bei Bewegungsstörungen STDT- und TDMT-Werte herangezogen werden, um entsprechende Endophänotypen zu definieren, ist es wichtig, die Faktoren Alter und periphere Nervenleitung zu berücksichtigen, um die Validität der Messungen zu erhöhen. Dies ist besonders wichtig im Hinblick auf die hohe Prävalenz von Polyneuropathie bei Patienten mit Morbus Parkinson (Conradt, Guo u.a. 2018). Die Korrelation zwischen zeitlichen Diskriminationsschwellen und propriozeptiven Zeige Fehlern ist von großem Interesse. Hier sollte in weiteren Studien untersucht werden, inwieweit sich dieser Zusammenhang auch bei Bewegungsstörungen nachweisen lässt und ob erhöhte Schwellen der zeitlichen Diskrimination tatsächlich als endophänotypische Marker einer gestörten Propriozeption etabliert werden können.

## 5. Zusammenfassung

Zeitliche Diskrimination somatosensorischer und kinästhetischer Stimuli wurde als neurophysiologisches Korrelat für propriozeptive Präzision postuliert und bei verschiedenen Bewegungsstörungen als pathologisch beschrieben. Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss von Alter und Polyneuropathie auf die kinästhetische (TDMT) und taktile (STDT) zeitliche Wahrnehmungsschwelle sowie die propriozeptive Genauigkeit bei Zeigerversuchen systematisch zu untersuchen.

Hierfür wurden 54 gesunde Probanden und 25 Polyneuropathie-Patienten im Alter zwischen 30 und 76 Jahren untersucht. Die STDT-Messung erfolgte mit Oberflächenelektroden, die an der Zeigefingerspitze bzw. am Großzehengrundgelenk angebracht wurden. Die TDMT-Werte wurden mit Hilfe einer sterilen Nadelelektrode erfasst, welche in den Musculus flexor carpi radialis bzw. Musculus tibialis anterior inseriert wurde.

Die Daten zur Propriozeption wurden mit Hilfe eines Goniometers erhoben und beinhalteten dabei aktive Zeigeaufgaben (Zeigen auf eine LED, Nachahmung einer Bewegung anhand einer auf einem Computerbildschirm dargebotenen PFEIL-Darstellung unterschiedlicher Länge) und die Einschätzung der Position der jeweiligen Extremität nach passiver Bewegung (PASSIV). Die Messungen erfolgten jeweils ohne visuelle Rückmeldung. Die Zeigefehler (Abweichung von der Zielposition) bzw. Schätzfehler (Abweichung der geschätzten von der tatsächlichen Position nach passiver Auslenkung) wurden als Maß der propriozeptiven Präzision verwendet.

Die Ergebnisse der gesunden Probandengruppe zeigten, dass höheres Alter mit höheren STDT- und TDMT-Werten korrelierte. Die Polyneuropathie-Patienten erzielten in allen Bereichen (Diskriminationsschwellen und Propriozeptionsaufgaben) signifikant schlechtere Ergebnisse als die gesunde Kontrollgruppe.



Zusätzlich konnte eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der propriozeptiven Präzision bei den aktiven Zeige-Aufgaben (LED und PFEIL) und den zeitlichen Diskriminationsschwellen (STDT und TDMT) gezeigt werden.

In Anbetracht dieser Ergebnisse sollten das Patienten-Alter und mögliche Störungen der peripheren Nervenleitung berücksichtigt werden, wenn STDT- und TDMT-Bestimmungen bei Patienten mit Bewegungsstörungen angewendet werden. Die Korrelation zwischen den Diskriminationsschwellen und der Performance bei aktiven Zeigeversuchen (PFEIL- und LED-Aufgabe) legt nahe, dass STDT und TDMT Indikatoren der propriozeptiven Funktion sein könnten. Es ist weitere Forschungsarbeit notwendig, um diese Beziehung exakt zu beleuchten. Im Falle einer Bestätigung der Befunde auch bei Patienten mit Bewegungsstörungen erscheint denkbar, dass sich STDT und TDMT als vergleichsweise leicht messbare und gut quantifizierbare Parameter der Propriozeption herausstellen mit Potenzial zur differenzialdiagnostischen Anwendung, möglicherweise aber auch als Surrogatparameter einer gezielten rehabilitativen Behandlung.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aglioti, Salvatore M., Fiorio, Mirta, Forster, Bettina und Tinazzi, Michele (2003): Temporal discrimination of cross-modal and unimodal stimuli in generalized dystonia. *Neurology*, 60, S. 782-785.
- Allman, Melissa J. und Meck, Warren H. (2012): Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*, 135, S. 656-677.
- Arking, R. und Arking, B. (2006): *Biology of Aging: Observations and Principles*, Oxford University Press, USA.
- Artieda, J., Pastor, M. A., Lacruz, F. und Obeso, J. A. (1992): Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 115 Pt 1, S. 199-210.
- Bara-Jimenez, W., Shelton, P., Sanger, T. D. und Hallett, M. (2000): Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol*, 47, S. 377-80.
- Bewermeyer, H., Fink, G. und Limmroth, V. (2012): *Neurologische Differenzialdiagnostik: Evidenzbasierte Entscheidungsprozesse und diagnostische Pfade*, Schattauer.
- Bischoff, C. (2008): *EMG, NLG: Elektromyographie, Nervenleitungsuntersuchungen ; 67 Tabellen*, Thieme.
- Burns, Ted M. und Mauermann, Michelle L. (2011): The Evaluation of Polyneuropathies. *Neurology*, 76, S. S6-S13.
- Carey, L. M., Oke, L. E. und Matyas, T. A. (1996): Impaired limb position sense after stroke: a quantitative test for clinical use. *Arch Phys Med Rehabil*, 77, S. 1271-8.
- Conradt, C., Guo, D., Miclea, A., Nisslein, T., Ismail, C., Chatamra, K. und Andersohn, F. (2018): Increased Prevalence of Polyneuropathy in Parkinson's Disease Patients: An Observational Study. *J Parkinsons Dis*, 8, S. 141-144.

- Conte, A., Leodori, G., Ferrazzano, G., De Bartolo, M. I., Manzo, N., Fabbrini, G. und Berardelli, A. (2016): Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity and duration. *Clin Neurophysiol*, 127, S. 2985-2989.
- Conte, A., McGovern, E. M., Narasimham, S., Beck, R., Killian, O., O'Riordan, S., Reilly, R. B. und Hutchinson, M. (2017): Temporal Discrimination: Mechanisms and Relevance to Adult-Onset Dystonia. *Front Neurol*, 8, S. 625.
- Conte, A., Modugno, N., Lena, F., Dispenza, S., Gandolfi, B., Iezzi, E., Fabbrini, G. und Berardelli, A. (2010): Subthalamic nucleus stimulation and somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease. *Brain*, 133, S. 2656-63.
- Dengler, R. und Heidenreich, F. (1999): *Polyneuropathien*, Kohlhammer.
- Deuschl, G. und Reichmann, H. (2006): *Gerontoneurologie*, Thieme.
- Di Biasio, F., Conte, A., Bologna, M., Iezzi, E., Rocchi, L., Modugno, N. und Berardelli, A. (2015): Does the cerebellum intervene in the abnormal somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*, 21, S. 789-92.
- Erbguth, F., Günnewig, T. und Berger, K. (2006): *Praktische Neurogeriatrie: Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Sozialmedizin*, Kohlhammer.
- Erro, R., Rocchi, L., Antelmi, E., Liguori, R., Tinazzi, M., Berardelli, A., Rothwell, J. und Bhatia, K. P. (2018): High frequency somatosensory stimulation in dystonia: Evidence for defective inhibitory plasticity. *Mov Disord*, 33, S. 1902-1909.
- Fiorio, M., Emadi Andani, M., Recchia, S. und Tinazzi, M. (2018): The somatosensory temporal discrimination threshold changes after a placebo procedure. *Exp Brain Res*, 236, S. 2983-2990.
- Fiorio, M., Gambarin, M., Valente, E. M., Liberini, P., Loi, M., Cossu, G., Moretto, G., Bhatia, K. P., Defazio, G., Aglioti, S. M., Fiaschi, A. und Tinazzi, M. (2007): Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: a new endophenotype of dystonia? *Brain*, 130, S. 134-42.

- Fiorio, M., Stanzani, C., Rothwell, J. C., Bhatia, K. P., Moretto, G., Fiaschi, A. und Tinazzi, M. (2007): Defective temporal discrimination of passive movements in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 417, S. 312-5.
- Fiorio, M., Tinazzi, M., Scontrini, A., Stanzani, C., Gambarin, M., Fiaschi, A., Moretto, G., Fabbrini, G. und Berardelli, A. (2008): Tactile temporal discrimination in patients with blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, S. 796-8.
- Francis, S. T., Kelly, E. F., Bowtell, R., Dunseath, W. J., Folger, S. E. und McGlone, F. (2000): fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *Neuroimage*, 11, S. 188-202.
- Gelnar, P. A., Krauss, B. R., Szeverenyi, N. M. und Apkarian, A. V. (1998): Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study. *Neuroimage*, 7, S. 261-83.
- Georgopoulos, A. P. (2002): Cognitive motor control: spatial and temporal aspects. *Curr Opin Neurobiol*, 12, S. 678-83.
- Gertz, S.D., Liebman, M. und Schünke, M. (2003): *Basiswissen Neuroanatomie: Leicht verständlich, knapp, klinikbezogen*, Thieme.
- Gibbon, J., Church, R. M. und Meck, W. H. (1984): Scalar timing in memory. *Ann N Y Acad Sci*, 423, S. 52-77.
- Gleixner, C., Müller, M. und Wirth, S.B. (2011): *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen ; 2011/12*, Med. Verlag- und Informationsdienste.
- Green, J. B., Reese, C. L., Pegues, J. J. und Elliott, F. A. (1961): Ability to distinguish two cutaneous stimuli separated by a brief time interval. *Neurology*, 11, S. 1006-10.
- Gunendi, Z., Polat, M., Vuralli, D. und Cengiz, B. (2019): Somatosensory temporal discrimination is impaired in fibromyalgia. *J Clin Neurosci*, 60, S. 44-48.
- Heuß, D., Neundörfer, B., Claus, D., Grehl, H. und Hecht, M. (2006): *Polyneuropathien*, Thieme.

<https://de.statista.com>.

- <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/954/umfrage/lebenserwartung-bei-geburt-in-ausgewaehlten-laendern-der-europaeischen-region/>
- Hutchinson, M., Isa, T., Molloy, A., Kimmich, O., Williams, L., Molloy, F., Moore, H., Healy, D. G., Lynch, T., Walsh, C., Butler, J., Reilly, R. B., Walsh, R. und O'Riordan, S. (2014): Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. *Front Neurol*, 5, S. 54.
- Ingemanson, M. L., Rowe, J. B., Chan, V., Wolbrecht, E. T., Cramer, S. C. und Reinkensmeyer, D. J. (2016): Use of a robotic device to measure age-related decline in finger proprioception. *Exp Brain Res*, 234, S. 83-93.
- Jasper, H.H. (1958): Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, S. 370-375.
- Kaplan, F. S., Nixon, J. E., Reitz, M., Rindfleish, L. und Tucker, J. (1985): Age-related changes in proprioception and sensation of joint position. *Acta Orthop Scand*, 56, S. 72-4.
- Kavounoudias, A., Roll, J. P., Anton, J. L., Nazarian, B., Roth, M. und Roll, R. (2008): Proprio-tactile integration for kinesthetic perception: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 46, S. 567-75.
- Kimmich, O., Molloy, A., Whelan, R., Williams, L., Bradley, D., Balsters, J., Molloy, F., Lynch, T., Healy, D. G., Walsh, C., O'Riordan, S., Reilly, R. B. und Hutchinson, M. (2014): Temporal discrimination, a cervical dystonia endophenotype: penetrance and functional correlates. *Mov Disord*, 29, S. 804-11.
- Kipp, M. und Radlanski, K. (2017): *Neuroanatomie: Nachschlagen Lernen Verstehen*, Quintessenz Verlags-GmbH.
- Ko, S. U., Simonsick, E., Deshpande, N. und Ferrucci, L. (2015): Sex-specific age associations of ankle proprioception test performance in older adults: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Age Ageing*, 44, S. 485-90.
- Lamprecht, S. und Lamprecht, H. (2008): *NeuroReha bei Multipler Sklerose: Physiotherapie - Sport - Selbsthilfe*, Thieme.

- Ludin, Hans-Peter und Tackmann, Wolfgang (Hrsg.) (1984): Polyneuropathien. Manganeli, F.,Dubbioso, R.,Pisciotta, C.,Antenora, A.,Nolano, M.,De Michele, G.,Filla, A.,Berardelli, A. und Santoro, L. (2013): Somatosensory temporal discrimination threshold is increased in patients with cerebellar atrophy. *Cerebellum*, 12, S. 456-9.
- Mathiowetz, Virgil,Weber, Karen,Kashman, Nancy und Volland, Gloria (1985): Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. *The Occupational Therapy Journal of Research*, 5, S. 24-38.
- Mc Govern, E. M.,Killian, O.,Narasimham, S.,Quinlivan, B.,Butler, J. B.,Beck, R.,Beiser, I.,Williams, L. W.,Killeen, R. P.,Farrell, M.,O'Riordan, S.,Reilly, R. B. und Hutchinson, M. (2017): Disrupted superior collicular activity may reveal cervical dystonia disease pathomechanisms. *Sci Rep*, 7, S. 16753.
- Mima, T.,Sadato, N.,Yazawa, S.,Hanakawa, T.,Fukuyama, H.,Yonekura, Y. und Shibasaki, H. (1999): Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain*, 122 ( Pt 10), S. 1989-97.
- Naito, E.,Nakashima, T.,Kito, T.,Aramaki, Y.,Okada, T. und Sadato, N. (2007): Human limb-specific and non-limb-specific brain representations during kinesthetic illusory movements of the upper and lower extremities. *Eur J Neurosci*, 25, S. 3476-87.
- Odorfer, T. M.,Wind, T. und Zeller, D. (2019): Temporal Discrimination Thresholds and Proprioceptive Performance: Impact of Age and Nerve Conduction. *Front Neurosci*, 13, S. 1241.
- Odorfer, T.,Wind, T. und Zeller, D. (2017): P 160 Temporal discrimination and temporal discrimination motor thresholds – association with age, proprioception, and polyneuropathy. *Clinical Neurophysiology*, 128, S. e405.
- Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, S. 97-113.
- Pastor, M. A.,Day, B. L.,Macaluso, E.,Friston, K. J. und Frackowiak, R. S. (2004): The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci*, 24, S. 2585-91.

- Pellicciari, M. C., Miniussi, C., Rossini, P. M. und De Gennaro, L. (2009):  
Increased cortical plasticity in the elderly: changes in the somatosensory cortex after paired associative stimulation. *Neuroscience*, 163, S. 266-76.
- Poeck, K. und Hacke, W. (2006): *Neurologie*, Springer Berlin Heidelberg.
- Purschke, R. (2013): *Aktuelles Wissen für Anästhesisten: 5.–8. Mai 1999*, Wiesbaden, Springer Berlin Heidelberg.
- Ramos, V. F., Esquenazi, A., Villegas, M. A., Wu, T. und Hallett, M. (2016):  
Temporal discrimination threshold with healthy aging. *Neurobiol Aging*, 43, S. 174-9.
- Rinderknecht, M. D., Lambercy, O., Raible, V., Liepert, J. und Gassert, R. (2017):  
Age-based model for metacarpophalangeal joint proprioception in elderly. *Clin Interv Aging*, 12, S. 635-643.
- Rintelen, H., Speckmann, E.J., Hescheler, J. und Köhling, R. (2015): *Physiologie*, Elsevier Health Sciences Germany.
- Rocchi, L., Conte, A., Nardella, A., Li Voti, P., Di Biasio, F., Leodori, G., Fabbrini, G. und Berardelli, A. (2013): Somatosensory temporal discrimination threshold may help to differentiate patients with multiple system atrophy from patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 20, S. 714-9.
- Rocchi, L., Erro, R., Antelmi, E., Berardelli, A., Tinazzi, M., Liguori, R., Bhatia, K. und Rothwell, J. (2017): High frequency somatosensory stimulation increases sensori-motor inhibition and leads to perceptual improvement in healthy subjects. *Clin Neurophysiol*, 128, S. 1015-1025.
- Romaiguere, P., Anton, J. L., Roth, M., Casini, L. und Roll, J. P. (2003): Motor and parietal cortical areas both underlie kinaesthesia. *Brain Res Cogn Brain Res*, 16, S. 74-82.
- Rothwell, J. C., Traub, M. M., Day, B. L., Obeso, J. A., Thomas, P. K. und Marsden, C. D. (1982): Manual motor performance in a deafferented man. *Brain*, 105 (Pt 3), S. 515-42.
- Sainburg, R. L., Ghilardi, M. F., Poizner, H. und Ghez, C. (1995): Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *J Neurophysiol*, 73, S. 820-35.

- Schuba, V. und Häfelinger, U. (2013): Koordinationstherapie: Propriozeptives Training, Meyer & Meyer.
- Schünke, M.,Schulte, E. und Schumacher, U. (2015): PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie, Thieme Georg Verlag.
- Silbernagl, S. (2012): Taschenatlas Physiologie, Thieme.
- Sitzer, M. und Steinmetz, H. (2011): Lehrbuch Neurologie, Elsevier Health Sciences Germany.
- Sommer, Claudia,Geber, Christian,Young, Peter,Forst, Raimund,Birklein, Frank und Schoser, Benedikt (2018): Polyneuropathien. Dtsch Arztebl International, 115, S. 83-90.
- Stöhr, M.,Dichgans, J.,Buettner, U. und Hess, C. (1996): Evozierte Potentiale SEP · VEP · AEP · EKP · MEP. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Tinazzi, M.,Fasano, A.,Di Matteo, A.,Conte, A.,Bove, F.,Bovi, T.,Peretti, A.,Defazio, G.,Fiorio, M. und Berardelli, A. (2013): Temporal discrimination in patients with dystonia and tremor and patients with essential tremor. Neurology, 80, S. 76-84.
- Tinazzi, M.,Fasano, A.,Peretti, A.,Bove, F.,Conte, A.,Dallocchio, C.,Arbasino, C.,Defazio, G.,Fiorio, M. und Berardelli, A. (2014): Tactile and proprioceptive temporal discrimination are impaired in functional tremor. PLoS One, 9, S. e102328.
- Tinazzi, M.,Fiorio, M.,Bertolasi, L. und Aglioti, S. M. (2004): Timing of tactile and visuo-tactile events is impaired in patients with cervical dystonia. J Neurol, 251, S. 85-90.
- Tinazzi, M.,Fiorio, M.,Stanzani, C.,Moretto, G.,Smania, N.,Fiaschi, A.,Bhatia, K. P. und Rothwell, J. C. (2006): Temporal discrimination of two passive movements in writer's cramp. Mov Disord, 21, S. 1131-5.
- Tinazzi, M.,Frasson, E.,Bertolasi, L.,Fiaschi, A. und Aglioti, S. (1999): Temporal discrimination of somesthetic stimuli is impaired in dystonic patients. Neuroreport, 10, S. 1547-50.



- Tinazzi, M., Stanzani, C., Fiorio, M., Smania, N., Moretto, G., Fiaschi, A., Edwards, M. J., Bhatia, K. P. und Rothwell, J. C. (2005): Temporal discrimination of two passive movements in humans: a new psychophysical approach to assessing kinaesthesia. *Exp Brain Res*, 166, S. 184-9.
- Vahlensieck, M. und Reiser, M. (2014): MRT des Bewegungsapparats, Thieme.
- Ward, N. S. und Frackowiak, R. S. (2003): Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain*, 126, S. 873-88.
- Weiller, C., Juptner, M., Fellows, S., Rijntjes, M., Leonhardt, G., Kiebel, S., Müller, S., Diener, H. C. und Thilmann, A. F. (1996): Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage*, 4, S. 105-10.
- Zhang, L., Yang, J., Inai, Y., Huang, Q. und Wu, J. (2015): Effects of aging on pointing movements under restricted visual feedback conditions. *Hum Mov Sci*, 40, S. 1-13.

## 7. Anhang

### 7.1. Publikationen

Im April 2017 wurde eine Übersicht über einen Teil der hier erhobenen Daten in Form eines Posters auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie in Leipzig präsentiert, ein korrespondierender Abstract ist in der Fachzeitschrift „Clinical Neurophysiology“ veröffentlicht (T. Odorfer, Wind u.a. 2017):

Odorfer, T., Wind, T. und Zeller, D. (2017): P 160 Temporal discrimination and temporal discrimination motor thresholds – association with age, proprioception, and polyneuropathy. *Clinical Neurophysiology*, 128, S. e405.

Am 19.11.2019 wurden die Daten, welche dieser Arbeit zu Grunde liegen, in der internationalen Fachzeitschrift „Frontiers in Neuroscience“ veröffentlicht (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019):

Odorfer, T. M., Wind, T. und Zeller, D. (2019): Temporal Discrimination Thresholds and Proprioceptive Performance: Impact of Age and Nerve Conduction. *Front Neurosci*, 13, S. 1241.

## 7.2. Händigkeitfragebogen nach Oldfield

Name: \_\_\_\_\_

### Händigkeitfragebogen nach Oldfield (1971)

- Bitte geben Sie Ihre bevorzugte Hand für die folgenden Tätigkeiten an, indem Sie die passende Ziffer in der untenstehenden Tabelle einkreisen.  
Bei Tätigkeiten, bei denen Ihre Bevorzugung einer Hand so ausgeprägt ist, dass Sie niemals die andere Hand einsetzen würden, es sei denn es geht absolut nicht anders, kreuzen Sie bitte entsprechend die „-2“ für links oder „2“ für rechts an. Wenn Sie eine Hand der anderen ein wenig vorziehen, kreuzen Sie die „-1“ oder „1“ an. Wenn Sie wirklich beide Hände gleichwertig einsetzen, wählen Sie bitte die „0“.
- Für einige der Tätigkeiten benötigt man beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objektes, für den die Handpräferenz gefragt ist, in Klammern angegeben.
- Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie wirklich nur die Fragen aus, bei denen Sie überhaupt keine Erfahrung mit dem Objekt oder der Tätigkeit haben.

Tätigkeit	Bevorzugte Hand				
	Links			Rechts	
Schreiben	-2	-1	0	1	2
Zeichnen	-2	-1	0	1	2
Werfen	-2	-1	0	1	2
Mit einer Schere schneiden	-2	-1	0	1	2
Eine Zahnbürste benutzen	-2	-1	0	1	2
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	-2	-1	0	1	2
Einen Löffel benutzen	-2	-1	0	1	2
Einen Besen halten (die obere Hand)	-2	-1	0	1	2
Ein Streichholz anzünden (das Streichholz halten)	-2	-1	0	1	2
Eine Schachtel öffnen (Deckel)	-2	-1	0	1	2

### 7.3. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATP	Adenosintriphospat
bspw.	beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CIDP	Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CMAP	Muskelsummenaktionspotential
Fa.	Firma
FCR	Musculus flexor carpi radialis
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HMSN	Hereditäre motorisch sensible Neuropathie
ISI	Interstimulus Intervall
m	Männlich
MADSAM	Multifokale erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie
mNLG	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit
NHPT	Nine Hole Peg Test
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NLST	Neunlochstecktest
Nucl.	Nucleus
PNS	Peripheres Nervensystem
SD	Standardabweichung
SNAP	Sensorisches Nervenaktionspotential
sNLG	Sensorische Nervenleitgeschwindigkeit
sog.	sogenannt

SSEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
STDT	Somatosensory discrimination threshold Zeitliche taktile Wahrnehmungsschwelle
TA	Musculus tibialis anterior
TDMT	Temporal discrimination movement threshold Zeitliche kinästhetische Wahrnehmungsschwelle
u.a.	unter anderem
Vit.	Vitamin
w	Weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### **7.4. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Vereinfachtes Schema sensibler Rückenmarksbahnen aus (Schünke, Schulte u.a. 2015)

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Goniometers für die obere Extremität. Die Darstellung wurde erstellt unter Mithilfe von Benedikt Karran (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)

Abbildung 3: Fotografie des Goniometers für die obere Extremität von vorne betrachtet

Abbildung 4: Fotografie des Goniometers für die obere Extremität aus Sicht der Testperson

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Goniometers für die untere Extremität. Die Darstellung wurde erstellt unter Mithilfe von Benedikt Karran (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)

Abbildung 6: Fotografie des Goniometers für die untere Extremität

Abbildung 7: Schematische Darstellung des Goniometers für die PFEIL-Aufgabe der oberen Extremität. Die Darstellung wurde erstellt unter Mithilfe von Benedikt Karran (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)

Abbildung 8: Bildschirmpräsentation der PFEIL-Aufgabe für die rechte Hand (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)

Abbildung 9: Bildschirmpräsentation der PFEIL-Aufgabe des rechten Fußes (T. M. Odorfer, Wind u.a. 2019)

Abbildung 10: Schematische Darstellung der Messung der STDT (links) und TDMT (rechts) (Fiorio, 2007)

Abbildung 11: Verteilung der Altershäufigkeit nach Dekaden

Abbildung 12: Korrelation von STDT der oberen Extremitäten mit dem Alter

Abbildung 13: Korrelation von STDT des rechten Fußes mit dem Alter

Abbildung 14: : Korrelation von TDMT der oberen Extremitäten mit dem Alter

Abbildung 15: Korrelation von TDMT des M. tibialis anterior mit dem Alter

Abbildung 16: Vergleich der TDMT- und STDT- Werte der oberen Extremität der PNP- und gematchten Probandengruppe

Abbildung 17: Vergleich der TDMT- und STDT-Werte der unteren Extremität der PNP- und gematchten Probandengruppe

Abbildung 18: Vergleich der Mittelwerte der LED- und PFEIL-Aufgabe der oberen Extremität der PNP und gematchten Probandengruppe

Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte der LED- und PFEIL-Aufgabe der unteren Extremität der PNP- und gematchten Probandengruppe

Abbildung 20: Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL-Aufgabe und STDT der rechten Hand

Abbildung 21: Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL Aufgabe und TDMT des rechten FCR Muskels

Abbildung 22: Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL-Aufgabe und STDT des rechten Fußes

Abbildung 23: Korrelation zwischen Zeigefehler in der PFEIL-Aufgabe und TDMT des rechten TA-Muskels

Abbildung 24: Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und STDT der rechten Hand

Abbildung 25: Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und TDMT des rechten FCR-Muskels

Abbildung 26: Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und STDT des rechten Fußes

Abbildung 27: Korrelation zwischen Zeigefehler in der LED-Aufgabe und TDMT des rechten TA-Muskels



## 7.5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Physiologie des Nervensystems im Alter (Purschke 2013)

Tabelle 2: Übersicht Polyneuropathie-Patienten

Tabelle 3: Zeitliche kinästhetische (TDMT) und somatosensible (STDT) Wahrnehmungsschwelle (Ergebnisse der Gruppe gesunder Probanden)

Tabelle 4: Propriozeptive Tests (Ergebnisse der Gruppe gesunder Probanden)

Tabelle 5: Neunlochstecktest (Ergebnisse der Gruppe gesunder Probanden)

Tabelle 6: Zeitliche kinästhetische (TDMT) und somatosensible (STDT) Wahrnehmungsschwelle (Ergebnisse der PNP-Gruppe)

Tabelle 7: Propriozeptive Tests (LED, PFEIL, PASSIV), Ergebnisse der PNP-Gruppe

Tabelle 8: Neunlochstecktest (Ergebnisse der PNP-Gruppe)

Tabelle 9: Übersicht Alters- und Geschlechts-Matching

Tabelle 10: Ergebnisse der Wahrnehmungsschwellen und der Präzision in den Propriozeptionsaufgaben der gematchten Probandengruppe und der PNP-Patienten

## 7.6. Abdruckgenehmigung

### ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

---

---

This Agreement between Neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Würzburg -- Teresa Wind ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4758100521646
License date	Jan 29, 2020
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Neuroscience Letters
Licensed Content Title	Defective temporal discrimination of passive movements in Parkinson's disease
Licensed Content Author	Mirta Fiorio, Clementina Stanzani, John C. Rothwell, Kailash P. Bhatia, Giuseppe Moretto, Antonio Fiaschi, Michele Tinazzi
Licensed Content Date	7 May 2007
Licensed Content Volume	417
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	4
Start Page	312
End Page	315
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title	Einfluss von Alter und Polyneuropathie auf zeitliche Wahrnehmungsschwellen somatosensorischer und kinästhetischer Stimuli und propriozeptive Leistungsfähigkeit
Institution name	Neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Würzburg
Expected presentation date	Feb 2020
Portions	Fig. 1 shows TDMT values for each muscle (FDI and FRC) in the affected and unaffected side of PD patients and the mean values of control subjects.
Specific Languages	German
	Teresa Wind
Requestor Location	Würzburg, 97072 Germany Attn: Neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Würzburg
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR

## Danksagung

Ich möchte mich hiermit von ganzem Herzen bei meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Zeller, für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit bedanken. Die freundliche Hilfsbereitschaft und Ansprechbarkeit zu jeder Zeit sowie die konstruktive Unterstützung in der Umsetzung dieser Arbeit habe ich sehr zu schätzen gewusst.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Dissertationsbetreuer Dr. med. Thorsten M. Odorfer für die Mühen des Korrekturlesens, die allzeitliche Hilfsbereitschaft und die Ansprechbarkeit sogar im Urlaub!

Ich danke Frau Professor Dr.med. Cordula Matthies für die wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachterin.

Ebenso gilt mein Dank dem ganzen Personal des EMG-Labors, besonders Christian Juranz, der in der klinischen Phase dieser Arbeit mir stets mit bestem Rat und Tat zur Seite stand.

Danke an Benedikt Karran für die Unterstützung beim Erstellen der Grafiken.

Weiterhin möchte ich mich von ganzem Herzen bei all meinen Probanden bedanken, ohne die diese Arbeit erst gar nicht zustande gekommen wäre.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann Alexander Wind, welcher mich auch in beschwerlichen Situationen immerzu motivieren und unterstützen konnte.

Meinen Eltern Helga und Peter, meiner Schwester Juliane, meiner Schwiegermutter Papou und meiner Freundin Anna möchte ich ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums bedanken, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus gilt mein Dank den ehemaligen Arbeitskolleginnen auf der Station 1a, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder aufgeheitert haben. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich.