

Einleitung: Die jährliche Inzidenz einer HIV induzierten „small fiber“ Neuropathie beträgt 7%¹. Obwohl die klinischen Merkmale einer „small fiber“ Neuropathie gut beschrieben sind, ist der elektrophysiologische Nachweis mittels Standardneurographie (SNC) problematisch. Mittels Hautbiopsie konnte in der Vergangenheit eine Reduktion der sensiblen Nervenendigungen der Epidermis nachgewiesen werden². In unserer Klinik wurde eine neue Methode etabliert, die erlaubt mittels einer speziellen Oberflächen-elektrode die Funktion der nozizeptiven A-delta Fasern selektiv zu untersuchen. In Voruntersuchungen zeigte sich eine deutlich höhere Sensitivität (74 %) der Ableitung von schmerz-evozierten Potentialen (PREP) in der Detektion einer „small fiber“ Neuropathie im Vergleich zur Standardneurographie (31 %) ³.

Fragestellung: Kann die elektro-physiologische Untersuchung der schmerz-evozierten Potentiale (PREP) eine „small fiber“ Neuropathie bei negativer konventioneller Neurographie (SNC) sicher nachweisen und so eine Hautbiopsie in Zukunft überflüssig machen?

Methoden:

Patienten/Probanden

Wir untersuchten 9 Normalprobanden (Alter 42.89+13.83 Jahre) und 19 symptomatische HIV-Patienten (Alter 50.84+13.79 Jahre).

Hautbiopsie

Jeweils zwei Stanzhautbiopsien mit 4 mm Durchmesser 10 cm oberhalb des lateralen Malleolus rechts und lateralem Calcaneus. Nach Fixierung wurden die Biopsien in 40µm dicke Schichten geschnitten. Ein polyklonaler Antikörper gegen humanes PGP 9.5 und ein zweiter Antikörper, gekennzeichnet mit einem Fluoreszenzfarbstoff wurden benutzt, um die intra-epidermalen Nervenfasern (IENFD) immunhistochemisch darzustellen

Elektrophysiologie

Konventionelle Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (SNC). Schmerz-evozierte Potentiale (PREP) mit Reizstromstärken von 0.6-2 mA, Dauer 0.3-05 ms, rechte Hand und Fuß, jeweils zweiter und dritter Finger/Zeh, auf den zweiten Phalangen, pseudorandomisiert. 15 Doppelpulse mit dem zweifachen der individuellen Schmerzgrenze, Interstimulationsintervall 15-17 Sekunden. Referenzelektrode Cz. Die Kurven wurden gemittelt und die Latenzen (N) und Peak to Peak (NP) Amplituden mittels spezieller Software (Matlab 6.5) analysiert.

Statistik

Kruskal-Wallis Test und den Mann-Whitney-U Test zum Gruppenvergleich, gefolgt von einer einfachen Regressionsanalyse und Spearman-Rho für nicht parametrische Korrelation. Signifikanzlevel p<0.05 gesetzt (SPSS für Windows 13[®]).

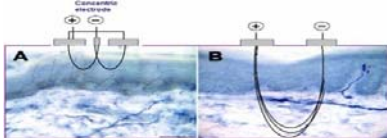


Abb.3: Schematische Darstellung der konzentrischen Oberflächen-elektrode links. Konventionelle Elektrode rechts

Zusammenfassung: Unsere Ergebnisse zeigen eine klare Diskriminierbarkeit der unterschiedlichen Gruppen mittels neuer konzentrischer Oberflächen-elektrode und eine hochsignifikante Korrelation der elektrophysiologischen Ergebnisse mit der immunhistochemischen Auswertung der Hautbiopsie.

Die neue Elektrode könnte eine wertvolle diagnostische Bereicherung der elektrophysiologischen Routinediagnostik sein und wiederholte Hautbiopsien in Zukunft überflüssig machen.

Ergebnisse:

Patienten

Alter 50.84 ± 13.79, 24 bis 75 Jahre; 18 m, 1 w, mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 9.68 ± 5.49 (1 bis 21) Jahre, einer Viruslast von 7264.42 (50 bis 132,000) Kopien/µl, CD4-Zellzahl von 377.63 (62-883) Zellen/µl und einer T4/T8-ratio von 0.54 ± 0.36 (0.2-1.6). Die Schwere der Erkrankung wurde durch den neurological symptom score (NSS) und den neuropathy deficit score (NDS) bestimmt. Der durchschnittliche NSS der Patienten war 6.63 ± 3.28, der durchschnittliche NDS betrug 3.44 ± 4.22.

Hautbiopsie

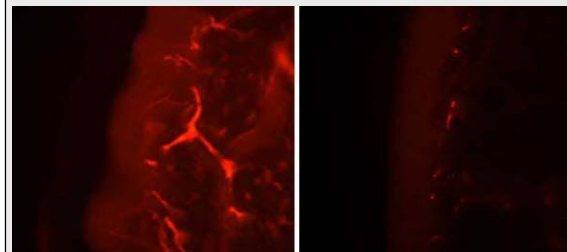


Abb. 1: Immunhistochemische Färbung der Intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD)
Re: Normalbefund: 14,23 epidermale Nerven/mm; Li: Pathologischer Befund: 2,3 epidermale Nerven/mm

Epidermal fibers/mm	HIV-Patients total [N=19]	HIV-Patients norm. PREP, norm. SNC [N=3]	HIV-Patients path. PREP, norm. SNC [N=8]	HIV-Patients path. PREP, path. SNC [N=8]
Calcaneus	3.93 ± 2.46	8.17 ± 0.78	3.47 ± 1.23	2.74 ± 1.93
Malleolus	3.40 ± 2.34	5.83 ± 0.91	3.62 ± 3.03	2.30 ± 1.11
Epidermal fibers/mm	Healthy Controls total [N=9]	Healthy Controls norm. PREP [N=7]	Healthy Controls path. PREP [N=2]	
Calcaneus	4.74 ± 2.25	5.34 ± 2.18	2.95 ± 1.76	
Malleolus	6.56 ± 3.03	7.90 ± 2.00	2.55 ± 1.20	

Tabelle 1: Ergebnisse der intraepidermalen Nervenfaserdichte Messung.

Elektrophysiologie

	HIV-Patients total [N=19]	norm. PREP, norm. SNC [N=3]	path. PREP, norm. SNC [N=8]	path. PREP, path. SNC [N=8]	Healthy Controls total [N=9]	norm. PREP [N=7]	path. PREP [N=2]
Latency arm	163.1 ± 28.37	114.33 ± 6.05	171.38 ± 18.43	173.08 ± 22.52	113.76 ± 38.16	93.65 ± 9.61	174.1 ± 4.52
PPA arm	15.94 ± 10.85	32.53 ± 7.22	14.53 ± 7.31	11.13 ± 9.37	22.36 ± 7.83	23.23 ± 8.59	19.75 ± 6.43
Latency leg	220.76 ± 43.82	136.5 ± 19.29	229.13 ± 17.67	244.0 ± 27.89	128.64 ± 53.31	100.37 ± 11.96	213.45 ± 1.20
PPA leg	10.82 ± 7.19	22.93 ± 4.76	8.96 ± 4.13	8.13 ± 5.87	18.02 ± 5.32	20.46 ± 3.13	10.65 ± 2.19
Elscore	2.74 ± 1.48	0	2.87 ± 0.99	3.63 ± 0.74	0.44 ± 0.88	0	2
SNC latency leg	42.94 ± 8.97	37.27 ± 4.39	36.34 ± 3.53	50.85 ± 7.08			
SNC amplitude leg	10.53 ± 5.42	12.5 ± 6.06	14.43 ± 2.64	6.38 ± 4.28			

Tabelle 2: Elektrophysiologische Ergebnisse nach untersuchten Gruppen unterteilt.

Statistik

Der Kruskal-Wallis Test zeigte über alle Gruppen statistische Signifikanz für den Elscore (p<0.001), die Latenz am Arm (p=0.002) und Bein (p=0.002), Amplitude am Arm (p=0.002) und Bein (p=0.007), IENFD Malleolus (p=0.006) und Calcaneus (p=0.010). Die Analyse zum Gruppenvergleich brachte Signifikanz für die gesunden Kontrollen im Vergleich zu SNF Patienten (Elscore p=0.001, Latenz Arm p=0.002, Bein p=0.002, Amplitude Arm p=0.060, Bein p=0.004, IENFD Malleolus p=0.002 und Calcaneus p=0.015) und im Vergleich zu Neuropathie-Patienten (Elscore p=0.001, Latenz Arm p=0.002, Bein p=0.002, Amplitude Arm p=0.020, Bein p=0.008, IENFD Malleolus p=0.001 und Calcaneus p=0.008). Wir fanden eine hohe Korrelation von Elscore und IENFD am Calcaneus (Spearman-Rho=0.638; p=0.000) und Malleolus (Spearman-Rho=0.74; p=0.000). Die Beinlatenz zeigte eine starke Korrelation zum Calcaneus (Spearman-Rho=0.579; p=0.002) und Malleolus (Spearman-Rho=0.812; p=0.000). Die Armlatenz korrelierte mit Calcaneus (Spearman-Rho=0.7; p=0.000) und Malleolus (Spearman-Rho=0.602; p=0.001) IENFD.

Korrelationen

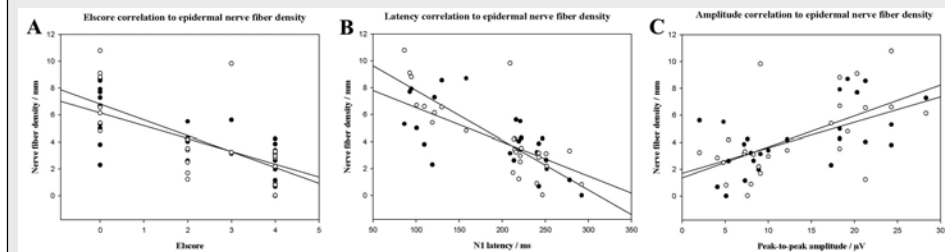


Abb. 2: Korrelationen der intraepidermalen Nervenfaserdichte mit dem Elscore, PREP Latenz und PREP Amplitude für malleolus (weiß) und calcaneus (schwarz).

Die histologischen Ergebnisse lassen sich eindeutig den einzelnen Gruppen zuordnen und die Nervenfaserdichte korreliert statistisch hochsignifikant mit Latenz und Amplitude der PREP.

Referenzen:

- 1.) Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al (2001) HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. Neurology 56:257-260
- 2.) Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. Neurology 2002; 58:1115-1119.
- 3.) Katsarava Z, Yaldizi O, Voulkoudis C, et al. Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. J Neurol 2006 [Epub ahead of print].