

Thieme Copythek

Neuropathie und Motorik

Bedeutung der motoneuronalen Axon- und Myelinschädigung für die Nervenregeneration und funktionelle Kompensation bei Neuropathien

Karlheinz Reiners



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

133

HK

Neuropathie und Motorik

Bedeutung der motoneuronalen Axon- und Myelinschädigung
für die Nervenregeneration und funktionelle Kompensation
bei Neuropathien

Karlheinz Reiners

26 Abbildungen



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1990

Priv.-Doz. Dr. med. Karlheinz Reiners, Medizinische Einrichtungen
der Heinrich-Heine-Universität, Neurologische Klinik, Mooren-
straße 5, D-4000 Düsseldorf 1

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Reiners, Karlheinz:

Neuropathie und Motorik : Bedeutung der motoneuronalen
Axon- und Myelinschädigung für die Nervenregeneration und
funktionelle Kompensation bei Neuropathien / Karlheinz
Reiners .- Stuttgart ; New York : Thieme, 1990
(Thieme-Copythek)

Wichtiger Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen un-
terworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Er-
kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Thera-
pie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Ap-
plikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß
Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt
haben, daß diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des
Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen
kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Be-
nutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzet-
tel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsulta-
tion eines Spezialisten, festzustellen, ob die dort gegebene Emp-
fehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen
gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung
ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder sol-
chen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung
oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren
und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende
Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden *nicht* besonders
kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann
also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Wa-
rennamen handele.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich
geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urhe-
berrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und
strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen.

©1990 Georg Thieme Verlag, Rüdigerstr. 14, D-7000 Stuttgart 30
Printed in Germany

ISBN 3-13-756801-3

15/106

VORWORT

Die Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des peripheren Nerven scheint mit Ausnahme der immunologisch-entzündlich bedingten Neuropathien auf der Stelle zu treten. So haben etwa die neurobiologischen Befunde der letzten Jahre über den neuronalen Stoffwechsel, axoplasmatischen Transport, Axon-Myelin-Interaktion und Wachstumsfaktoren bisher keine Umsetzung in die praktische Diagnostik oder Therapie gefunden. Wenig bekannt ist auch über die adaptativen physiologischen und biochemischen Vorgänge, die eine motorische Neuropathie im Zielmuskel in Gang setzt.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, Arbeitsweise, Läsionsfolgen, Regenerationsvoraussetzungen und -ablauf sowie Kompensationsmechanismen im neuromuskulären System experimentell und im klinischen Kontext bei chronischen Neuropathien des Menschen neu zu beleuchten. Dabei wird deutlich, daß es einen wesentlichen Unterschied macht, ob eine Neuropathie vorwiegend axonal oder demyelinisierender Natur ist. Die Befunde werden schließlich betrachtet hinsichtlich ihrer diagnostischen Relevanz und der therapeutischen Umsetzbarkeit im Rahmen eines Trainings- und Rehabilitationsprogrammes. Der funktionellen Einheit von Nerv und Muskel mit wechselseitiger Einflußnahme wird damit mehr als bisher die Aufmerksamkeit des Neurologen und Physiotherapeuten gewidmet werden müssen.

Mein besonderer Dank gilt *Herrn Prof. Dr. H.-J. Freund* für langjährige und andauernde Förderung in dem wissenschaftlich anregenden Klima der Neurologischen Klinik. Wesentliche tierexperimentelle neurophysiologische Arbeiten entstanden in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. R. W. Gilliatt* mit *Dr. Anita E. Harding*, *Dr. J. H. O'Neill* und *Dr. M. Baba* am Institute of Neurology, Queen Square, London mit Förderung durch den Wellcome Trust. *Herr Prof. Dr. K. V. Toyka* stand für viele anregende Diskussionen und die kritische Durchsicht des Manuskriptes bereitwillig zur Verfügung. Ohne die tatkräftige Mitarbeit von *Dr. J. Herdmann* wären die Untersuchungen der Patienten für diese Studie nicht möglich gewesen. *Dr. G. Stoll*, *Dr. R. J. Seitz*, *Privatdozent Dr. H. - P. Hartung*, *Privatdozent Dr. K. Heining*, *Prof. Dr. G. Schwendemann*, *Dr. H. Hefter* und *Dr. V. Hömberg* danke ich für langjährige freundschaftliche Zusammenarbeit.

K. R.

**Diese Arbeit wurde am 01. Juni 1989 als Habilitationsschrift für das Fach
Neurologie von der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf angenommen.**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	1

1.1 Reaktion des peripheren Nerven auf Läsionen	1
1.1.1 Läsionstypen des peripheren Nervensystems	1
1.1.2 Grundvorgänge bei der Regeneration des peripheren Nerven	2
1.1.3 Läsionstyp-spezifische Aspekte der Nervenregeneration	4
1.1.3.1 Traumatische Nervenschädigung; Nervendurchtrennung	4
1.1.3.2 Neuro-axonaler Läsionstyp	8
1.1.3.3 Demyelinisierender Läsionstyp	11
1.1.3.4 Axonal-demyelinisierende Mischläsionen; Engpaßsyndrome	13
1.2 Arbeitsweise der motorischen Einheiten und des Gesamtmuskels unter physiologischen Bedingungen	14
1.3 Interaktionen zwischen Nerv und Muskel; Probleme der Typisierung von Motoneuronen und Muskelfasern	16
1.4 Bisherige Vorstellungen zur strukturellen und funktionellen Kompensation bei Schädigung des peripheren motorischen Neurons	18
1.4.1 Kollaterale Reinnervation	18
1.4.2 Veränderungen des Rekrutierungs- und Entladungsverhaltens motorischer Einheiten	20
1.4.3 Veränderungen der Muskelfasern	
1.5 Fragestellung	22

3.2	Unterschiede in der Strategie der funktionellen Kompensation der Muskelkraft bei axonalen und demyelinisierenden Neuropathien am Beispiel chronischer Neuropathien beim Menschen	62
3.2.1	Vergleich der globalen Muskeleigenschaften	62
3.2.1.1	Abschätzung der aktivierbaren Muskelmasse	62
3.2.1.2	Beziehung zwischen der Größe der motorischen Einheit, der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit und der funktionellen Kompensation	64
3.2.2	Untersuchungen an einzelnen motorischen Einheiten	67
3.2.2.1	Rekrutierung der motorischen Einheiten bei zunehmender isometrischer Kraft	67
3.2.2.2	Vergleich der Muskelaktionspotentialamplituden der rekrutierten Einheiten	67
3.2.2.3	Initiale Entladungsraten der motorischen Einheiten bei der Rekrutierung	68
3.2.2.4	Anstieg der Entladungsraten und maximale gemessene Entladungsraten motorischer Einheiten	69
<hr/>		
4	Diskussion	76
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>		

4.1	Strukturelle Voraussetzungen der Nervenregeneration; intra- und extraneuronale Faktoren	76
4.1.1	Nervenregeneration bei axonaler Neuropathie	76
4.1.2	Mögliche Ursachen der Regenerationsverzögerung bei axonaler Neuropathie	78
4.1.3	Rückwirkungen der Reinnervation auf die Motoneurone	79
4.1.4	Auswirkungen der axonalen Atrophie auf die Markscheidenschädigung bei primär demyelinisierender Neuropathie	81
4.1.5	Nervenregeneration bei primär demyelinisierender Neuropathie	81

4.2	Differentielle funktionelle Auswirkungen des Läsionstyps auf die Kraftproduktion bei chronischen Neuropathien	82
4.2.1	Veränderungen der globalen Muskelfunktion bei Neuropathien	82
4.2.2	Veränderungen der Arbeitsweise der einzelnen motorischen Einheiten und des Gesamtmuskels bei Neuropathien	83
4.2.3	Physiologische Grundlagen der veränderten Rekrutierungs- und Entladungseigenschaften motorischer Einheiten bei Neuropathien	85
4.2.4	Auswirkungen des neuropathischen Läsionstyps auf die Verteilung der Muskelfasertypen	91
<hr/>		
5	Zusammenfassung	94
<hr/>		
<hr/>		
6	Ausblick	97
<hr/>		
6.1	Mögliche Bedeutung der Befunde für die Diagnostik peripherer Neuropathien	97
6.2	Wie kann das funktionelle Ergebnis der Nervenregeneration verbessert werden?	98
<hr/>		
7	Literaturverzeichnis	99
<hr/>		
<hr/>		
8	Stichwortverzeichnis	115
<hr/>		

1 EINLEITUNG

1.1 Reaktion des peripheren Nerven auf Läsionen

1.1.1 Läsionstypen des peripheren Nervensystems

Unter *histomorphologischen* Gesichtspunkten betreffen Schädigungen des peripheren Nerven primär das *Axon* oder primär die *Myelinscheide*. Entsprechend werden *neuro-axonale* und *demyelinisierende* Neuropathien unterschieden. *Ätiologisch* jedoch ist das kausale Spektrum von Nervenschädigungen sehr weit gespannt: Es umfaßt neben traumatischen Läsionen degenerative, metabolische, toxische, entzündliche, immunologische und neoplastische Ursachen.

Unter *klinischen* Gesichtspunkten wäre neben einer solchen vorwiegend strukturell-deskriptiven Einteilung eine Differenzierung unter ätiologischem Aspekt und nach prognostischen Kriterien wünschenswert. Als wesentliche, den *funktionalen* Aspekt des Nerven, nämlich seine elektrische Leitungsfunktion, direkt erfassende Zusatzuntersuchung steht für die Routinediagnostik heute die *Elektroneurographie* zur Verfügung. Darstellbar ist damit in erster Linie eine Schädigung der Markscheide. Wegen der großen Streuung der Normalwerte für die Amplitude der Nerven- bzw. Muskelantwortpotentiale kann erst die ergänzende Nadel-Untersuchung der versorgten Muskeln (*Elektromyographie*) verlässliche Auskunft über das Vorliegen einer axonalen Schädigung geben. Mit Einschränkungen, die später erläutert werden sollen, kann also elektrodiagnostisch eine Zuordnung zum vorwiegend demyelinisierenden oder axonalen Läsionstyp getroffen werden. Diese Differenzierung deckt sich weitgehend mit derjenigen, die nach dem histologischen Bild möglich ist und gilt heute als übergeordnetes Klassifizierungsmerkmal. Mit Hilfe der Elektrodiagnostik ist also in vielen Fällen bereits *intra vitam* und ohne Biopsie eine Differenzierung in dieselben Gruppen möglich, die auch histologisch erfaßbar sind. Verlaufsbeobachtungen mit Hilfe der Elektrodiagnostik geben weiteren Aufschluß über die voraussichtliche weitere Prognose der Nervenschädigung. Leider hat aber die Elektrodiagnostik bisher keinen Beitrag hinsichtlich der diagnostisch erwünschten ätiologischen Zuordnung liefern können.

Die diagnostische Biopsie wird heute vorwiegend zur Erfassung der hereditären und therapierbaren entzündlichen Neuropathien eingesetzt und ist nur an sensiblen Nerven (meist Nervus suralis) möglich, da die Biopsie eines motorischen Nerven zu Paresen führen würde. Axonale Läsionen motorischer Fasern lassen sich morphologisch allenfalls anhand neurogener Veränderungen in der Muskelbiopsie erfassen. Umgekehrt ist aber ein motorischer Nerv mit elektrodiagnostischen Methoden leichter als ein sensibler Nerv zu untersuchen, da der Muskel als das Endorgan der motorischen Fasern mehrfach höhere Potentialantworten als ein sensibler Nerv bietet. Das motorische oder sensible System können bei Neuropathien graduell verschieden schwer betroffen sein, so daß die Biopsie des sensiblen Nerven und Elektroneuro- und myographie in einzelnen Fällen diskrepante Befunde ergeben. Abgesehen von den relativ seltenen Neuropathien bei Speicherkrankheiten und einigen entzündlichen Neuropathieformen ermöglicht aber selbst die Biopsie in der Regel keine ätiologische Diagnose.

1.1.2 Grundvorgänge bei der Regeneration des peripheren Nerven

Die gängigen Vorstellungen von der Degeneration und Regeneration des peripheren Nerven fußen ungeachtet des weiten ätiologischen Spektrums vor allem auf den Beobachtungen vom Verhalten der Nervenfasern nach deren Durchtrennung. Zum Ende des 18. Jahrhunderts herrschte die Ansicht vor, daß der Nerv funktionell gar nicht regenerationsfähig sei, obwohl bekannt war, daß die getrennten Anteile zusammenwuchsen und Narben bildeten (de la Roche, 1778). Zweifel an dieser Ansicht erwuchsen vor allem aus den Pionierarbeiten von Cruikshank in Hunters Laboratorium, die um 1776 durchgeführt, aber erst 1795 veröffentlicht wurden, da erhebliche Bedenken gegen der Richtigkeit der Beobachtung bestanden (nach Ochs, 1977). Studienobjekt war die zweizeitige doppelseitige Durchtrennung des Nervus vagus beim Hund: Das verlängerte Überleben des Tieres bei zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen der Durchtrennung der einen und der anderen Seite im Zusammenhang mit der Beobachtung, daß eine geringe Dehiszenz an der Durchtrennungsstelle geweblich überbrückt war, bestätigte nach ihrer Ansicht die Annahme, daß der Nerv regenerationsfähig sei.

Müller (1838) berichtete als erster über Versuche an Extremitäten-Nerven (Nervus ischiadicus des Kaninchens) und stellte den Verlust der Sensibilität und der Bewegungen des Beines fest, die Monate später offensichtlich zurückkehrten. Steinrück (1838) beschrieb eine ähnliche Beobachtung. Seine Ansicht, die Regeneration des Nerven bestehe lediglich in einer "Vereinigung" der durchtrennten Stümpfe, führte für Jahrzehnte zu der irrigen Auffassung, für die Wiederherstellung der Funktion des Nerven sei - ähnlich dem Knochen nach einer Fraktur - lediglich das Aneinanderwachsen der getrennten Abschnitte erforderlich. Diese Vorstellung fand weitgehende Akzeptanz wegen der seit Valentin (1836) herrschenden "dualistischen" Ansicht, der Nerv bestehe aus einem im Rückenmark gelegenen Zellkörper und einer davon weitgehend unabhängigen, mit dem Zellkörper lose verbundenen Nervenfasern, die aus den später nach Schwann (1847) benannten aufgereihten Zellen zusammengesetzt sei. Dieser Ansicht widersprach Remak (1838) mit seiner "monistischen" Doktrin, die den Weg bereitete für das von Waldeyer-Hartz (1891) vertretene moderne Konzept der "Neurone" als Zellen mit langen Fortsätzen als integralen Zellbestandteilen.

Wallers Untersuchungen (1850; 1852a-c) über den Verlauf der Degeneration der Nervenfasern nach Durchtrennung führten zu den ersten neuen Erkenntnissen über die regenerativen Vorgänge und belegten, daß ein Aussprossen von der Läsionsstelle aus stattfindet. Kollektive Fehlinterpretationen experimenteller Befunde (Schiff, 1854; Bruch, 1855; Lent, 1856; Philipeaux und Vulpian, 1859) stärkten zunächst jedoch noch die Position der Befürworter der "Wiedervereinigungstheorie" und veranlaßten schließlich Waller sogar zur Rücknahme seiner korrekten Ansichten (1861). Auch von klinischer Seite (Paget, 1863; Kennedy, 1898) erschienen immer wieder Berichte über angebliche vollständige Rückbildungen peripherer Nervendurchtrennungen innerhalb von nur ein bis zwei Wochen, die Wallers richtiger Beobachtung von der Notwendigkeit eines centrifugalen Auswachsens des Axons widersprachen. Erst allmählich wurden solche zweifelhaften Evidenzberichte seltener, und mit neuen experimentellen Beweisen setzte sich Wallers ursprüngliche Ansicht durch (nach Holmes, 1951).

Obwohl die Durchtrennung eines Nerven die Extremform einer Nervenläsion repräsentiert, werden Wallers Beobachtungen über die Degeneration und Re-

generation des peripheren Nerven nach der vollständigen Durchtrennung des Nerven meist unkritisch auf alle anderen Formen der peripheren Nervenschädigung übertragen. Zahlenmäßig viel häufiger als die Durchtrennung eines Nerven sind nach heutiger Kenntnis aber metabolisch, toxisch, entzündlich, ischämisch oder kompressiv bedingte Nervenläsionen, und zumindest bei einigen kompressiv verursachten Nervenschädigungen (z.B. Drucklähmungen) ist klar, daß hier wegen der raschen Reversibilität der Ausfälle die Art der Funktionsstörung eine andere sein muß als bei der Kontinuitätstrennung.

1.1.3 Läsionstyp-spezifische Aspekte der Nervenregeneration

1.1.3.1 Traumatische Nervenschädigung; Nervendurchtrennung

Eine traumatische Nervenschädigung kann die beiden strukturellen Komponenten des peripheren Nerven in unterschiedlicher Weise betreffen. Unter pathogenetischen, funktionellen und prognostischen Aspekten beschrieb Seddon (1943) drei Grundformen der Nervenschädigung:

1. Die *Neurapraxie* kennzeichnet eine bloße Leitungsstörung mit oder ohne strukturell faßbare Axon- und/oder Markscheidenläsion im Sinne einer Schwellung unter Erhaltung der Kontinuität des Axons.
2. Von einer *Neuro(no)tmesis* spricht man bei Kontinuitätstrennung des gesamten Nerven (z.B. scharfe Durchtrennung).
3. Die zusätzliche Abgrenzung einer *Axonotmesis* ist unter prognostischen Aspekten für die traumatischen Nervenläsionen relevant, da sie die Diskontinuität der Axone unter Erhaltung der bindegewebigen Hüllstrukturen des Nerven beschreibt. Die Regeneration soll durch diese "Schienung" des aussprossenden Axons erleichtert werden.

Die Zusammenfassung aller über eine Axonotmesis hinausgehenden Nervenläsionen als *Neuro(no)tmesis* erwies sich als zu grobe Einteilung, so daß von Sunderland (1951) eine fünfstufige Differenzierung der traumatischen Nervenschädigung unter chirurgisch-therapeutischem und prognostischem Aspekt vorgeschlagen wurde. Danach entsprechen der Schädigungsgrad 1 der Neurapraxie

und der Grad 2 der Axonotmesis bei erhaltenen Bindegewebsstrukturen. Grad 3 beschreibt eine zusätzlich zur Durchtrennung des Axons vorliegende Unterbrechung des Endoneuriums, Grad 4 die darüber hinausgehende Zerstörung der normalen faszikulären Struktur des Nerven mit Kontinuitätstrennung des Perineuriums. Bei einer Schädigung des Grades 5 ist auch das Epineurium unterbrochen, d.h. der Nerv ist vollständig durchtrennt. Neben der Schwere der Nervenläsion selbst sind noch andere lokale Faktoren für die Qualität der Regeneration verantwortlich, z.B. kommt der rasch einsetzenden Fibrosierung der Läsionsstelle erhebliche Bedeutung zu (Millesi, 1985).

Den umfassendsten Eindruck von den de- und regenerativen Vorgängen nach einer traumatischen Schädigung des Nerven erhält man bei dem klassischen Experiment der Durchtrennung des Nerven, und die Kenntnis der Befunde der typischen "Wallerischen Degeneration" macht die Vorgänge bei den anderen Formen der Nervenschädigung leichter verständlich: Nach der Durchtrennung einer Nervenfasern kommt es innerhalb von 12 Stunden im distalen Axonstumpf (etwa 2 bis 4 cm von der Schnittstelle entfernt) zu einer Zusammenballung axoplasmatischer Organellen besonders im distalen Bereich der Ranvierschen Schnürringe (Ballin und Thomas, 1969). Nach weiteren 12 Stunden teilt sich das axoplasmatische Retikulum in Bläschen auf, Mikrotubuli verschwinden, Neurofilamente zerbrechen, Mitochondrien schwellen an, und das Axon erscheint vollgestopft mit Klumpen von granulärem Abraummaterial. Chemisch kommt es zu einem Calciumeinstrom (Schlaepfer und Hasler, 1979), und möglicherweise sekundär tritt durch ansteigende Aktivität von Proteinasen ein Verlust an Proteinen ein (Hallpike, Adams und Bayliss, 1970). Die Myelinscheide zeigt ihre ersten Veränderungen innerhalb von Stunden durch Ausbildung einer welligen Faltung und Retraktion von den Ranvierschen Knoten; danach bilden sich ovale Perlen aus Axonabraum innerhalb des Neurilemms, die sich zunehmend verkleinern und schließlich völlig abrunden. Myelinschollen werden durch Lysosomen innerhalb der Schwann-Zelle abgebaut, wobei die Endprodukte an endoneural eingewanderte Makrophagen strittiger Herkunft weitergereicht werden. Interessanterweise laufen die Abbauprozesse des Axons und der Myelinscheide entlang des distalen Nervenabschnittes nicht ganz parallel, da die axonale Abräum-Reaktion in jeder Entfernung von der Durchtrennungsstelle praktisch simultan auftritt (Malbouisson, Ghabriel und Allt, 1984), diejenige der Myelinscheide aber mit einem klaren proximo-distalen Gradienten abläuft (Lubinska, 1982), so daß die Markscheide der distalen Nervenab-

schnitte länger persistiert. Dies erklärt, warum die distalen Abschnitte länger elektrisch stimulierbar bleiben und auch, warum der Prozeß der Wallerschen Degeneration als *absteigende* Degeneration bezeichnet wird. Bereits während des Myelin-Abbaus kommt es zu einer Proliferation der Schwann-Zellen, die schließlich innerhalb des Endoneuralschlauches als "Hanke-Büngnersche Bänder" angeordnet verbleiben.

Rasche strukturelle Veränderungen finden sich nicht nur im degenerierenden distalen Stumpf, sondern auch im Bereich proximal der Durchtrennungsstelle. Die erste Antwort auf die Durchtrennung ist eine Retraktion und spiralförmige Aufdrehung des Axons. In Abhängigkeit von der Entfernung zwischen der Durchtrennungsstelle und dem Kern der betroffenen Schwann-Zelle degeneriert das letzte Internodium teilweise oder vollständig (Lubinska, 1961). Die Vorgänge im Zellkern des durchtrennten Axons und dessen Überleben sind abhängig von der Distanz zur Läsionsstelle. Je näher die Stelle der Durchtrennung am Perikaryon liegt, desto deutlicher tritt eine Reaktion des Perikaryons mit einer Kaskade von histologisch und histochemisch erfaßbaren Vorgängen ein, die früher als zunächst destruktive, heute als von Anfang an anabole und damit regenerative Abläufe angesehen werden. Diese oft als *retrograde Axonreaktion* bezeichneten Abläufe wurden von Nissl (1892) als *zentrale Chromatolyse* beschrieben und sind in der nachfolgend beschriebenen Weise in den meisten Neuronen anzutreffen (Eccles, 1986): Es kommt innerhalb von 24 Stunden zu einer Abrundung des Zelleibes, einem Aufbrechen und Verschwinden der Nissl-Substanz bis auf einen schmalen Saum von Ribonukleinsäure im peripheren Perikaryon; elektronenoptisch ist eine starke Fältelung der Kernmembran erkennbar. Für plastische Vorgänge im weiteren Regenerationsverlauf bedeutsam sind die Beobachtungen, daß afferente Synapsen sich retrahieren (Matthews und Nelson, 1975; Watson, 1974), umgebende Gliazellen proliferieren (Cammermeyer, 1955; Watson, 1974) und das physiologische Antwortverhalten der Zellen sich ändert (Kuno und Llinas, 1970). Die chromatolytischen Veränderungen sind um so deutlicher und Zelltod tritt um so eher ein, je jünger das Individuum ist. Bei chronischen peripheren Neuropathien, z.B. dem chronischen Guillain-Barré-Syndrom, kann die zentrale Chromatolyse monatelang persistieren. Einen wesentlichen Einfluß auf die Erholung des Neurons hat das Eintreten einer effektiven Reinnervation des betreffenden Endorganes. Nach bloßer kurzzeitigen Quetschung des Nerven (sog. *Crush-Läsion*) ist eine Erholung wahrscheinlicher als nach einer vollständigen Durch-

trennung (Torvik, 1976). In sensiblen Neuronen ist die Axonreaktion nur nach Läsion des peripheren, nicht aber des zentralen Fortsatzes erkennbar. Auch eine bloße Demyelinisierung ohne Durchtrennung des peripheren Axons kann bereits zu einer Chromatolyse führen. Am proximalen Axon selbst tritt über einen Zeitraum von etwa drei Monaten eine Reduktion des Durchmessers (*axonale Atrophie*) mit weitgehender Erhaltung des Myelins und dadurch bedingt relativer Zunahme der Myelinscheidendicke ein. Diese Atrophie ist reversibel, wenn eine erfolgreiche Reinnervation erreicht wird (Cragg und Thomas, 1961; Aitken und Thomas, 1962). Im anderen Falle nimmt die Atrophie zu ("permanent axotomy", Dyck und Mitarb. 1981), wobei sich auch eine sekundäre Demyelinisierung zeigt.

Die ersten Merkmale der axonalen Regeneration im engeren Sinne zeigen sich etwa sieben Stunden nach der Durchtrennung. Ausgehend von der Schnittstelle treten axonale Sprossungen auf, die offenbar jedoch noch nicht persistieren können; solche Sprossen finden sich erst etwa vier Tage nach der Durchtrennung (Duce und Keen, 1976). Nach einer Crush-Läsion persistieren sie schon früher (Hafték und Thomas, 1968). Der Ausgangspunkt der Axonsprossen ist entweder das Axonende selbst oder ein proximal der Schnittstelle gelegener Ranvierscher Schnürring. Die Sprossen sind von Anfang an von Schwann-Zellen begleitet.

Die Abläufe nach nicht-durchtrennenden traumatischen Nervenschädigungen stellen im Grundsatz Abortivformen derjenigen dar, die nach Durchtrennung beobachtet werden. Ein typisches Beispiel ist die experimentell gut untersuchte und praktisch sehr bedeutsame Schädigung des peripheren Nerven durch eine umschriebene Quetschung (Crush). Auf die Unterschiede hinsichtlich der Degeneration und Regeneration ist bereits oben eingegangen worden. Dabei muß betont werden, daß mit einem Crush im engeren Sinne nur eine sehr kurzzeitige und streng lokalisierte Druckschädigung beschrieben wird, die das Axon unterbricht, aber die Hüllstrukturen im Idealfall nicht oder unwesentlich beeinträchtigt. Erhebliche Unterschiede in der Bedeutung einzelner pathogenetischer Faktoren (mechanische Verschiebungen, Änderung der Durchblutungsgrößen, Fibrose) ergeben sich nämlich, wenn chronische und/oder langstreckige Kompressionen des Nerven vorliegen (Übersichten bei Ochoa, 1980 und Sunderland, 1980). Die Nichtbeachtung dieser Unterschiede hatte zu einer beträchtli-

chen Verwirrung hinsichtlich der Bedeutung der Einflußgrößen Druck bzw. Kompression einerseits und Zirkulationsstörung andererseits geführt.

1.1.3.2 Neuro-axonaler Läsionstyp

Die übliche Gegenüberstellung der *axonalen* und demyelinisierenden Läsion läßt nicht klar erkennen, daß Axon und zugehöriges Perikaryon eine strukturelle und funktionelle Einheit bilden, so daß konsequenterweise generell vom *neuroaxonalen* statt dem lediglich axonalen Läsionstyp gesprochen werden sollte. Die Berechtigung dieser Zusammenfassung wird unmittelbar klar, wenn man die distale Axonopathie (= *dying-back*-Typ der axonalen Degeneration (Greenfield, 1954; Cavanagh, 1964 und 1979)) betrachtet. Im Gegensatz zur *absteigenden* Wallerschen Degeneration im distalen Stumpf nach Durchtrennung des Nerven handelt es sich bei der *dying-back*-Neuropathie um eine *aufsteigende* Degeneration. Typische Beispiele sind zahlreiche toxische und metabolische Neuropathieformen. Detaillierte Studien dieses Neuropathietypes sind von Spencer und Schaumburg 1976 und 1977 am Beispiel der Hexacarbon-induzierten Neuropathie durchgeführt worden. Die Pathogenese der *dying-back*-Neuropathien ist möglicherweise nicht einheitlich. Diskutiert werden im wesentlichen die folgenden beiden Möglichkeiten:

1. Die präterminal gelegenen Axonabschnitte sind nach den von Spencer und Schaumburg (1974) bei der Akrylamid-Neuropathie erhobenen Befunden in besonderer Weise empfindlich gegenüber den schädlichen Auswirkungen der Neurotoxine. Diese erhöhte Vulnerabilität ist relativ unabhängig von der Absolutlänge der Axone und betrifft deshalb die oberen und unteren Extremitäten gleichermaßen. Befunde von Ando und Hashimoto (1972) zeigten eine Anreicherung des Akrylamids in den distalen Nervenabschnitten und erklären damit die distale Prädisposition der Akrylamid-Neuropathie.

2. Die fast völlige Abwesenheit eines endoplasmatischen Retikulums und freier Ribosomen im Axon erlaubt keine axonale Proteinsynthese. Da für die regenerierten Abschnitte jedoch Strukturproteine (z.B. Mikrotubuli und Neurofilamente) benötigt werden, die nur im Bereich des Perikaryons produziert werden können, kommt dem *axonalen Transport* nach den wegweisenden Erstuntersuchungen von Weiss und Hiscoe (1948) eine besondere Bedeutung zu. Man

unterscheidet heute drei wesentliche Teilkomponenten des axonalen Transportes: den anterograden axonalen Transportes mit der langsamen Komponente, beim Menschen mit einer Transportrate von wenigen Millimetern täglich, und der schnellen Komponente mit einer Rate von 200 bis 400 mm am Tag sowie den retrograden Transport (Übersichten bei Ochs, 1972 und Pleasure, 1980). Der Transport der für das axonalen Wachstum notwendigen Neurofilamente erfolgt in der langsamen Komponente mit ca. 1 bis 2 mm/Tag (Selzer, 1980). Beeinträchtigungen des axonalen Transportes bieten sich als pathogenetisches Bindeglied bei den distal betonten Neuropathien geradezu an, seit in den meisten Studien über toxisch induzierte axonale Neuropathien schwerwiegende Störungen einer oder mehrerer Komponenten des axonalen Transportes gefunden wurden. Dazu gehören die Akrylamid-Neuropathie (Pleasure und Mitarb., 1969; Gold und Mitarb., 1985; Rasool und Bradley, 1978; Wier und Mitarb., 1978; Sahenk und Mendell, 1981; Jakobsen und Sidenius, 1983; Griffin und Mitarb., 1977; Sumner und Mitarb., 1976), die durch Methyl-n-butyl-ke-ton (MBK) induzierte Neuropathie (Mendell und Mitarb., 1976a; Sahenk und Mendell, 1981) sowie die Neuropathie durch Vinca-Alkaloide, Colchicin, β,β' -imino-dipropionitril (IDPN), Triorthokresylphosphat (TOCP), Disulfiram u.a. (Übersicht bei Sabri, 1986). Cavanagh (1973) wies jedoch darauf hin, daß die in einigen Untersuchungen beschriebenen gleichzeitigen Reduktionen des anterograden und retrograden Flusses nicht nur distale, sondern auch proximale Degenerationen hervorrufen müßten, so daß sich die Befunde insgesamt noch nicht zu einer geschlossenen pathogenetischen Kette zusammenfügen lassen.

Nach Cavanagh und Chen (1971) und Asbury und Mitarb. (1973) könnte durch Reduktion der Proteinsynthese bereits im Perikaryon eine Minderproduktion von Strukturproteinen auftreten, so daß die Ursache einer Axonopathie in einem reduzierten Angebot an den Transport und nicht in einer reduzierten Transportkapazität oder -geschwindigkeit läge. Dieser Mechanismus scheint insbesondere bei der durch Doxorubicin (Adriamycin®) induzierten Neuropathie bedeutsam zu sein: Diese Substanz führt über die Blockade der Ribonukleinsäure-Synthese zu einer Reduktion der Proteinsynthese im Perikaryon. Im Unterschied zu den o.g. *dying-back*-Neuropathieformen handelt es sich hierbei jedoch um eine Neuronopathie mit Beginn und Schwerpunkt der axonalen Degeneration im proximalen statt im distalen Axonabschnitt, also um eine

dying-forward-Neuropathie (Sahenk und Mendell, 1979; Sidenius, 1986; England und Mitarb., 1986).

Die diskutierten pathogenetischen Mechanismen erklären die Gemeinsamkeiten des neuroaxonalen Läsionstypes und bestätigen den pathologisch-anatomischen Eindruck, daß sich hinsichtlich der Veränderungen an der motorischen Vorderhornzelle axonale Neuropathien nicht grundsätzlich von den primären Vorderhornzellerkrankungen unterscheiden lassen (Oppenheimer, 1984). Schließlich führen bei motorischen Fasern auch beide zu einer gleichartigen Denervierung der Endorgane mit entsprechender Muskelatrophie.

Experimentelle Modelle axonaler Neuropathien

Axonale Neuropathien lassen sich experimentell auf verschiedenem Wege erzeugen. Eine Reihe organischer Substanzen, darunter auch Arzneimittel (s.o.), führen zu einer axonalen Neuropathie. Zu den am besten untersuchten Substanzen gehören Hexacarbone, β,β' -iminodipropionitril (IDPN) und Akrylamid. Dabei kommen auch bisher unerklärte und von der Applikationsart abhängige Prädispositionen für entweder motorische oder sensible Neurone vor, wie z.B. bei der Neuronopathie nach Doxorubicin (England und Mitarb., 1986). Leider ist nicht auszuschließen, daß - wenn auch in einem geringeren Umfang - die Schwann-Zellen ebenfalls toxisch geschädigt werden. Diese fragliche Spezifität der toxischen Wirkung auf die Nervenzellen bzw. Axone ist ein wichtiger Nachteil bei der Anwendung toxischer Substanzen für die experimentelle Erzeugung möglichst *reiner* axonaler Neuropathien.

Von Dyck und Mitarb. (1981) wurde das Läsionsmodell der *permanent axotomy* vorgestellt. Es basiert auf dem Befund, daß nach der Durchtrennung eines motorischen Axons der proximale Abschnitt atrophiert, wenn eine erfolgreiche Reinnervation des Zielmuskels verhindert wird. Experimentell wurde dies dadurch bewerkstelligt, daß der proximale Nervenstumpf nach Durchtrennung umgeschlagen fixiert wird, so daß die Aussprossungsrichtung sich umkehrt. Dieses Modell kommt dem experimentellen Wunsch nach einer möglichst reinen Läsionsform sehr entgegen, jedoch lassen sich damit naturge-

mäß keine Studien durchführen, deren experimentelles Ziel oder Vergleichsparameter die Reinnervation des Zielmuskels ist.

Ein drittes experimentelles Modell zur Erzeugung einer primär axonalen Neuropathie wurde in der Arbeitsgruppe von Gilliatt (Baba und Mitarb., 1982) basierend auf Vorbefunden von Weiss und Hiscoe (1948) entwickelt: Wenn ein Nerv im proximalen Abschnitt ligiert wird, tritt je nach dem Grad der Kompression entweder eine Wallersche Degeneration der einzelnen Nervenfasern ein, oder diese überlebt. Im letzteren Fall kann die Nervenfasern mit ihrem früheren Querschnitt erhalten bleiben, oder es entwickelt sich eine axonale Atrophie. Diese geht z.T. mit einer Neuropathie vom *dying-back*-Typ einher und weist die Merkmale einer sekundären Demyelinisierung auf (Baba und Mitarb., 1982). Diese Veränderungen treten bereits nach 7 bis 12 Tagen der Konstriktion auf, sind aber weitgehend reversibel, wenn die Konstriktion nach einer Woche aufgehoben wird (Baba und Mitarb., 1983). Erste Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der Regenerationsfähigkeit solcher persistierend konstringierter Nervenfasern ergaben sich aus anderen Untersuchungen, bei denen das Aussprossen von durch Crush-Läsion geschädigten Nervenfasern durch einen Engpaß studiert werden sollte. Die Regenerationszeit derjenigen Fasern, die die Engpaßstelle durchwuchsen, war verlängert, und die Fasern distal der Konstriktion blieben ungewöhnlich kaliberschwach (Krarup und Gilliatt, 1985). Ein zusätzlich bemerkenswerter Befund war, daß diese Reduktion der Faserdicke nicht nur der von Weiss und Hiscoe (1948) favorisierten Minderung des Axoplasmaflusses zuzuschreiben war, sondern auch darauf beruhte, daß in vermehrtem Maße distale Axonaufzweigungen gebildet wurden, die jeweils dünner waren als der proximale Abschnitt der Faser, der sie entstammten.

1.1.3.3 Demyelinisierender Läsionstyp

Bei den Neuropathien vom demyelinisierenden Typ handelt es sich in morphologischer Hinsicht um solche, bei denen die Markscheidenschädigung im Vordergrund steht. Im weiteren Sinne werden auch diejenigen Neuropathien hierzu gezählt, die keine erkennbare Demyelinisierung sondern eine Hypertrophie der Markscheide erkennen lassen, von der allerdings angenommen wird, daß sie durch wiederholte Remyelinisierung von demyelinisierten Abschnitten ent-

standen ist (Meier und Mitarb., 1976); insofern wäre die Bezeichnung "Myelinopathie" oder "Neuropathie mit im Vordergrund stehender Markscheiden-schädigung" zur einheitlichen Kennzeichnung korrekter. Auf das zusätzliche Problem, ob die Markscheidenschädigung *primär* oder konsekutiv, d.h. *sekundär* auf eine zugrundeliegende axonale Läsion, entstanden ist, soll unten (1.1.3.4) näher eingegangen werden.

Eine Entmarkung der Nervenfaser kann *segmental*, d.h. für einzelne oder hintereinander geschaltete Schwann-Zellen entlang der Faser oder lediglich *paranodal*, d.h. unter Erhaltung der Zahl der Schwann-Zellen, durch "Verbreiterung" der Ranvierschen Schnürringe auftreten. Dabei ist die Frage ungeklärt, ob die paranodale Demyelinisierung eine eigenständige Schädigungsform oder nur die Vorstufe der segmentalen Demyelinisierung darstellt (Cavanagh und Jacobs, 1964).

Experimentelle Modelle primär demyelinisierender Neuropathien

Die Pathogenese der primären Demyelinisierung ist uneinheitlich: Während bei Neuropathien im Rahmen von angeborenen Anomalien im Lipidstoffwechsel Störungen der Myelin-Bildung oder –Aufrechterhaltung wahrscheinlich sind (O'Brien, 1965), kommt es bei der diphtherischen Neuropathie zu einer direkten toxischen Einwirkung auf die Markscheide und Hemmung der Myelin-Bildung (Collier und Pappenheimer, 1964). Die demyelinisierende Wirkung des Diphtherietoxins am peripheren Nerven ist von Kaeser (1963) eingehend untersucht worden. Bemerkenswert war dabei der Befund, daß der überwiegende Schädigungsort (Wurzelbereich oder weiter peripherer gelegener Nervenabschnitt) offenbar abhängig ist von der speziesgebundenen Durchlässigkeit der Blut-Nerv-Schranke. Besonders empfindlich sind Kaninchen und Meer-schweinchen mit dem Unterschied, daß letztere eine distale Neuropathie, erste-re jedoch eine Radikulopathie ohne weiter peripher gelegene Nervenbetei-ligung entwickeln. Beim Menschen sind zusätzlich zu den Wurzeln vor allem die Spinalganglien betroffen.

Die demyelinisierende Wirkung bei entzündlich-allergischen Neuropathien geht von einer zellulär und/oder humoral vermittelten immunologischen Attacke auf die Markscheide aus. Neben der als Modell für die *akute* Immun-Polyneuritis

geltenden "klassischen" experimentell-allergischen Neuritis durch Immunisierung mit Homogenaten aus peripherem Nerv hat insbesondere die durch Galactocerebrosid nur bei Kaninchen induzierbare *chronische* Immun-Neuropathie als experimentelles Modell für die chronische (u.U. rezidivierende) Immun-Polyneuritis Bedeutung erlangt (Saida und Mitarb., 1979). Galactocerebrosid ist ein Myelinbestandteil im zentralen und peripheren Nervensystem, der schon früh bei der Myelinisierung nachweisbar ist. Immunchemisch handelt es sich um eine Glykolipid-Hapten, das nach Sensibilisierung, d.h. Injektion mit Freundschem Adjuvans, bei Kaninchen eine gegen Galactocerebrosid gerichtete Antikörperbildung bewirkt und eine chronische demyelinisierende Neuritis erzeugt. Seren, die Galactocerebrosid-Antikörper enthalten, führen zu einer Demyelinisierung von ZNS-Kulturen und hemmen die Myelinbildung in unreifen ZNS-Kulturen (Dorfman und Mitarb. 1978). Ferner rufen lokale intraneurale Injektionen von Galactocerebrosid-Antikörper-haltigem frischen Kaninchenserum in Rattennerven eine fokale Demyelinisierung hervor (Sumner und Mitarb. 1982). Von Stoll und Mitarb. (1986a, 1986b) wurden der Verlauf der klinischen Neuropathie, die zeitgleichen elektrodiagnostischen Befunde und Antikörpertiter bei dieser experimentellen Neuropathie eingehend untersucht.

1.1.3.4 Axonal-demyelinisierende Mischläsionen; Engpaßsyndrome

Während bei einigen Neuropathien (z.B. der diphtherischen Neuropathie) die Zuordnung zur demyelinisierenden Gruppe auch der tatsächlichen Pathogenese entspricht, hat sich bei anderen zunächst als "demyelinisierend" eingeordneten Neuropathien (z.B. diabetische und urämische Neuropathie; hereditäre motorische und sensible Neuropathie vom Typ I nach Dyck [= neurale Form der neuralen Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth]) allmählich die Erkenntnis durchgesetzt, daß es sich zwar um Neuropathien mit im Vordergrund des histologischen Bildes stehender Markscheidenschädigung handelt, dieser jedoch zusätzlich oder ausschließlich eine primäre Axonschädigung zugrunde liegt (Behse und Mitarb., 1977; Dyck und Mitarb., 1971 und 1974; Meier und Mitarb., 1976).

Auch Ischämie führt zu einer axonal-demyelinisierenden Mischläsion: Eine geringgradige Ischämie wirkt sich als primäre Demyelinisierung aus (Weller und Cervos-Navarro, 1977), während eine Infarzierung des Nerven (z.B. des

Nervus ischiadicus nach tierexperimenteller Unterbindung der Aorta oberhalb der Aa. iliaca zu einer primär axonalen Degeneration mit sekundärer Demyelinisierung führt (Korthals und Mitarb., 1978), die sich in dieser Form auch beim Menschen bei chronischer schwerer Arteriosklerose (Krücke, 1974) und nach Operationen in prolongierter Blutleere (Calderwood und Dickie, 1972) findet. Insbesondere im letzteren Zusammenhang sollten die ischämisch bedingten Veränderungen sorgfältig getrennt werden von den mechanisch hervorgerufenen Schädigungen im Randbereich der Druckeinwirkung (sogenannte Tourniquet-Läsion), die auf die unmittelbare Einwirkung von Scherkräften auf den Nerven zurückzuführen sind (Rudge und Mitarb., 1974). Hier finden sich histologisch im Läsionsbereich sehr charakteristische umschriebene Veränderungen an der Markscheide i.S. einer Invagination der perinodalen Region.

Druckbedingte Veränderungen des peripheren Nerven sind nicht nur im Zusammenhang mit akuten Läsionen, wie z.B. dem Tourniquet-Mechanismus, bedeutsam, sondern machen in Form der chronischen Schädigung als *Engpaß-Syndrome* einen großen Teil der klinisch relevanten Nervenschädigungen aus. Die Vorstellungen von der dabei im Vordergrund stehenden Schädigung waren lange Zeit durch die Hypothese bestimmt, daß in erster Linie eine druckinduzierte chronische Ischämie eine Rolle spiele (Sunderland, 1976), der Nerv selbst hingegen sehr widerstandsfähig gegen Druckeinwirkung sei. Nach den Untersuchungen von Ochoa und Marotte (1973) und Neary und Mitarb. (1975) mußte diese Vorstellung dahingehend revidiert werden, daß der unmittelbaren Druckschädigung eine sehr viel größere pathogenetische Bedeutung zuzumessen ist.

1.2 Arbeitsweise der motorischen Einheiten und des Gesamtmuskels unter physiologischen Bedingungen

Neben der zugehörigen peripheren Nervenfasern umfaßt die "motorische Einheit" (Sherrington, 1925) eine wechselnde Zahl von Muskelfasern (in großen Muskeln über 1000), die ausschließlich von ihr innerviert werden. Im heute üblichen weiteren Sinne gehört zur Einheit auch das Perikaryon des α -Motoneurons. Neuronaler und muskulärer Anteil der motorischen Einheit stellen eine Funktionseinheit in einem Maße dar, wie es sonst kaum zwischen verschiedenen Geweben des Körpers verwirklicht ist.

Auf einen überschwelligem elektrischen oder synaptischen Reiz hin kontrahieren sich die Muskelfasern einer motorischen Einheit einmal; die Einheit entwickelt dabei die ihrer Größe entsprechende Kraft (Einzelzuckung). Eine Steigerung dieser Kraft ist möglich durch sequentielle Stimulation mit einer geeigneten Frequenz, die zu einer Überlagerung der nachfolgenden Kontraktionen und damit zur "Tetanisierung" führt. *In vivo* hängt die tatsächliche Kraftproduktion einer einzelnen Muskelfaser bei gegebenen mechanischen und kontraktilen Eigenschaften lediglich von der Frequenz ab, mit der sie vom zugehörigen α -Motoneuron über das Axon erregt wird. Da ein Skelettmuskel aus einer Vielzahl motorischer Einheiten besteht, kann der Kraftausgang im Gesamtmuskel über die Variation der Zahl der jeweils aktivierten motorischen Einheiten zusätzlich zum Tetanisierungsgrad der einzelnen Einheiten verändert werden. Diese beiden kraftkontrollierenden Mechanismen, d.h. die Zahl der aktivierten Einheiten und deren unterschiedliche Entladungsfrequenz, werden hinsichtlich ihres relativen Anteiles an der jeweiligen Kraftproduktion allerdings nicht frei kombiniert; vielmehr spielt bei kleinen Kräften die Rekrutierung weiterer Einheiten zunächst eine größere Rolle als bei höheren Kräften: In menschlichen Hand- und Unterarmmuskeln findet die Rekrutierung ausschließlich im unteren Drittel des Kraftbereiches statt (Milner-Brown und Mitarb., 1973a und b; Hatze, 1977). Die motorischen Einheiten werden dabei in einer Reihenfolge rekrutiert, die der Größe ihrer Motoneurone entspricht und unter definierten Bedingungen, z.B. bei langsamen isometrischen Kraftanstiegen, durch das "Größenprinzip der Rekrutierung" (Henneman, 1957; Olson und Mitarb., 1968) beschrieben ist: Zunächst werden die kleinsten, dann sukzessive größere Motoneurone aktiviert, während gleichzeitig die Entladungsfrequenz der bereits tätigen Motoneurone erhöht wird. Zu beachten ist dabei, daß Motoneurone zwar unter bestimmten Bedingungen ein einzelnes Mal entladen können, eine konstante Entladungsrate aber erst bei der sog. *tonischen Rekrutierungsschwelle* (Freund und Mitarb., 1975) der jeweiligen Einheit erreicht wird (s. 1.3). Neben der Dauer der Nach-Hyperpolarisationsphase (Kernell, 1966) wurde vor allem die rekurrente Hemmung der α -Motoneurone durch die Renshaw-Zellen als Erklärung für die untere Begrenzung des Entladungsbereiches vorgeschlagen (Granit und Mitarb., 1960; Ross, 1976). Die unterste Frequenz für regelmäßige Entladungen liegt für die meisten Einheiten der menschlichen Hand- und Unterarmmuskeln bei 6 bis 8 Hz (Freund und Mitarb., 1975), d.h. in demjenigen Frequenzbereich, bei dem auch die Tetanisierung des Muskels einsetzt. Der Beginn der Fusion der Einzelkontraktionen ist abhängig von den

spezifischen kontraktile Eigenschaften der jeweiligen Muskelfaser, insbesondere dem zeitlichen Verlauf ihrer Kontraktion und Dekontraktion, der sich für die verschiedenen im menschlichen Muskel identifizierten Muskelfasertypen (s.u.) unterscheidet: Je länger der Kontraktionsverlauf ist, desto niedrigere Entladungsraten sind für die Ausbildung eines bestimmten tetanischen Hubes bzw. eines vollständigen Tetanus ausreichend. Neue Befunde weisen jedoch darauf hin, daß die kontraktile Eigenschaften verschiedener Muskelfasertypen während der tetanischen Kontraktion konvergieren (Dubose und Mitarb., 1987).

1.3 Interaktionen zwischen Nerv und Muskel; Probleme der Typisierung von Motoneuronen und Muskelfasern

Aufgrund differenter physiologischer Eigenschaften können verschiedene Typen von Muskelfasern unterschieden werden. Die Muskelfasern einer motorischen Einheit gehören immer einem identischen Typ an (Edström und Kugelberg, 1968). Im *Musculus gastrocnemius* der Katze wurden entsprechend die Typen S (slow), FF (fast, fatigable) und FR (fast, fatigable-resistant) unterschieden (Burke und Mitarb., 1971). Dieser Klassifizierung entsprechen die bei anderen Versuchstieren (Meerschweinchen und Kaninchen; Peter und Mitarb., 1972) zusätzlich nach dem Gehalt an oxidativen Enzymen histochemisch getrennten Fasertypen SO (für "slow-twitch, oxidative"), FG (für "fast-twitch, glycolytic") und FOG (für "fast-twitch, oxidative, glycolytic"). Die oxidativen Stoffwechsel treibenden Fasern sind gegen Ermüdung resistenter als die vorwiegend auf glykolytische Energiegewinnung angewiesenen Fasern (Edström und Kugelberg, 1968; Pette und Vrbova, 1985). Wegen der unterschiedlichen Anforderungen an die Muskelfasern hinsichtlich ihrer Kraft und Schnelligkeit in verschiedenen Tierspezies ist es nicht verwunderlich, daß sich die bei anderen Säugern angetroffenen Fasertypen nicht in derselben Weise beim Menschen darstellen. Heute besteht weitgehend Einigkeit darüber, daß beim Menschen zwei Haupttypen unterscheidbar sind: Typ 1- und Typ 2-Muskelfasern; beim Typ 2 lassen sich noch zwei Untertypen (2a und 2b) trennen. Diese Aufteilung basiert auf dem unterschiedlichen Anfärbeverhalten in der ATPase-Reaktion bei pH 9,4 (Brooke und Kaiser, 1970), die Typ-1-Fasern hell und Typ 2-Fasern dunkel darstellt. Nach Vorinkubation bei pH 4,6 sind die beiden Typ-2-Untertypen a und b unterscheidbar: Typ-2a-Fasern sind heller als Typ-2b-Fa-

sern. Typ-1-Fasern entsprechen den SO-Typ, Typ-2a-Fasern weitgehend dem FOG-Typ und Typ-2b-Fasern dem FG-Typ (Reichmann und Pette, 1982). Trotz großer interindividueller Schwankungen in den relativen Anteilen der Muskelfasertypen in bestimmten Muskeln lassen sich beim Menschen "schnelle" Muskeln (mit hohen Anteilen an Typ-2-Fasern, wie z.B. *Musculus triceps brachii*), von "langsamen" Muskeln (mit hohen Anteilen an Typ-1-Fasern, wie z.B. *Musculus soleus*) unterscheiden (Johnson und Mitarb., 1973).

Mit den zwei differenten *Muskelfasertypen 1* bzw. *2* korrespondierende "tonische" und "phasische" *Typen von Motoneuronen* wurden in tierexperimentellen Untersuchungen besonders an der Katze beschrieben (Überblick bei Burke, 1981). Diese Bezeichnung ist dem tonischen bzw. phasischen Entladungsverhalten von primären Muskelspindelafferenzen entlehnt (Granit und Mitarb., 1956). In Anlehnung an den üblichen Gebrauch sind die Motoneuron-Typen zur eindeutigeren Unterscheidung von den Muskelfasertypen nachfolgend mit den römischen Ziffern I für "tonische" bzw. II für "phasische" Einheiten bezeichnet. Die strenge Zuordnung der motoneuronalen Entladungseigenschaften zu einem definierten Muskelfasertyp erwies sich jedoch als problematisch, da insgesamt nur eine teilweise Übereinstimmung zwischen den physiologischen Motoneuron-Eigenschaften auf der einen und den physiologischen und biochemischen bzw. histochemischen Muskelfasercharakteristika auf der anderen Seite herzustellen war (Henatsch und Mitarb., 1959; Hennemann und Mitarb., 1965a; Burke, 1967; Burke und Rudomin, 1977). Noch weniger einheitlich waren die Befunde, wenn nicht motorische Einheiten desselben Muskels, sondern von verschiedenen Muskeln oder gar von verschiedenen Spezies verglichen wurden (vgl. Reichmann und Pette, 1982). Schließlich konnten Freund und Mitarb. (1975) für die motorischen Einheiten im *Musculus interosseus dorsalis I* des Menschen keinen prinzipiellen Unterschied im Entladungsverhalten nach den Kriterien "phasisch" und "tonisch" feststellen, sondern fanden, daß jede Einheit unterhalb einer individuellen, von ihrer *tonischen Rekrutierungsschwelle* und damit ihrer Größe abhängigen Kraft "phasisch" und oberhalb dieser Kraft "tonisch" entlud. Messungen der Leitgeschwindigkeiten der Axone der untersuchten Einheiten offenbarten darüber hinaus, daß zunächst die (kleinen) Einheiten mit niedriger Leitgeschwindigkeit und dann die zunehmend größeren Einheiten mit entsprechend höheren axonalen Leitgeschwindigkeiten aktiviert wurden. Damit bestätigten sich tierexperimentelle Befunde über eine enge Beziehung zwischen der tetanischen Kraft

einer Einheit und der Leitgeschwindigkeit des zugehörigen Axons (Appelberg und Emonet-Dénand, 1967), die ihrerseits streng mit dem Axondurchmesser (Cullheim, 1978) und der Größe des zugehörigen α -Motoneurons korreliert (Kernell und Zwaagstra, 1981). Die Erregbarkeit einer motorischen Einheit war somit als größenabhängig erwiesen und die Leitgeschwindigkeit der innerverierenden Nervenfasern als eine wesentliche Größe für die Beschreibung der motoneuronalen Eigenschaften erkannt.

Innerhalb einer Spezies läßt sich eine gewisse Konkordanz zwischen den beschriebenen Typen der Motoneurone und Muskelfasern erkennen, wenn man die Typcharakterisierungen nicht als feste Klassen, sondern als Extreme eines Kontinuums mit fließenden Übergängen auffaßt. In diesem System repräsentiert der Motoneuronen-Typ I die eher kleinen motorischen Einheiten mit langsam leitenden Axonen, langsamem Kontraktionsverlauf, vorwiegend oxidativem Energiegewinn und hoher Ermüdungsresistenz und der Typ II die eher großen Einheiten mit kaliberstärkeren, schneller leitenden Axonen, raschem Kontraktionsverlauf, glykolytischem oder gemischt oxidativ-glykolytischem Energiegewinn, rascherer Ermüdbarkeit und entsprechend dem Hennemanschen Größenprinzip höherer Rekrutierungsschwelle.

1.4 Bisherige Vorstellungen zur strukturellen und funktionellen Kompensation bei Schädigung des peripheren motorischen Neurons

1.4.1 Kollaterale Reinnervation

Der Regenerationsverlauf der Nervenfasern ist oben (1.1) bereits im einzelnen dargestellt worden. Durch die Aussprossung von Axonästen kann ein Motoneuron sein Territorium vergrößern und Muskelfasern innervieren, die zuvor von einem anderen Motoneuron versorgt wurden. Diese *kollateralen Reinnervation* (Edds, 1953) durch benachbarte ungeschädigte oder weniger stark geschädigte Axone kann naturgemäß nur dann eintreten, wenn *wenigstens ein* aussprossungsfähiges Axon auf dem betreffenden Niveau oder proximal davon erhalten geblieben ist. Die Reinnervation außerhalb der motorischen Endplattenzonen geht, wie oben bereits beschrieben, aus von der Durchtrennungsstelle oder den unmittelbar angrenzenden Ranvierschen Schnürringen. Eine kollate-

rale Reinnervation in diesem Nervenabschnitt setzt voraus, daß es zu axonalen Aufzweigungen (*axonal branching*) kommt, so daß distal der Durchtrennungsstelle von einem proximalen Axon mehrere distale Äste ausgehen, die morphologisch nicht von normalen Nervenfasern zu unterscheiden sind, zumal nach distal hin schon normalerweise eine Aufzweigung stattfindet, so daß auf Nervenquerschnitten distal regelhaft höhere Faserzahlen zu zählen sind als in proximalen Querschnitten desselben Nerven.

Die kollaterale Reinnervation ist morphologisch am deutlichsten erkennbar im Bereich der neuromuskulären Endplatte, doch finden sich auch Sprossungen in weiter proximal gelegenen Axonabschnitten. Im Endplattenbereich kommt es ausgehend von den subterminalen Aufzweigungen gesunder Axone zum Auswachsen von Axonästen, die zu denervierten Muskelfasern ziehen und dort im früheren Endplattenbereich oder in dessen Nähe neue Endplatten bilden. Dabei kann ein einziges gesundes Axon bis zu 20 Sprossen entwickeln, so daß eine beträchtlichen Vergrößerung des muskulären Innervationsgebietes der erhalten gebliebenen Nervenfasern eintritt.

Nach den obigen Ausführungen ist bei den meisten klinisch relevanten Neuropathien von einer gemischten axonal-demyelinisierenden Schädigung (1.1.3.4) des peripheren Nerven auszugehen. Die histologisch erfaßbare Reihenfolge der reparativen Vorgänge nach einer Nervendurchtrennung ist eingangs beschrieben worden (1.1.3.1); in modifizierter Form gilt sie auch für die Neuropathien. Wesentliche Unterschiede ergeben sich allerdings aus der Tatsache, daß bei axonalen Neuropathien *nicht* von einem funktionell vollwertigen proximalen Axonstumpf ausgegangen werden kann und bei demyelinisierenden Neuropathien sowohl mit einer Störung der Myelinbildung als auch einer gestörten Schwann-Zell-Proliferation (eventuell mit Bildung von hypertrophischen "Zwiebelschalenformationen") gerechnet werden muß. Die am leichtesten einzusehende Folge dieser pathologischen Veränderungen der Strukturbestandteile des Nerven wäre eine bloße Verzögerung im Regenerationsverlauf; zusätzlich könnten aber auch qualitative und quantitative Veränderungen der Regeneration eintreten.

Leider läßt sich nur in wenigen Fällen mit der am histologischen Bild orientierten Unterscheidung zwischen axonalen und demyelinisierenden Neuropathien eine ausreichend genaue ätiologische Zuordnung vornehmen. Festlegen

läßt sich allenfalls der Schweregrad der Veränderungen. Ebenso wie die auf typische elektrodiagnostische Befunde gestützte Vermutung, daß in Fällen von axonaler Neuropathie sehr kleine Potentialantworten und in Fällen von Demyelinisierung sehr niedrige Leitgeschwindigkeiten eine jeweils wahrscheinlich schwerwiegendere Beeinträchtigung der Funktion widerspiegeln, gibt diese Art der Differenzierung auch keinen prognostischen Anhaltspunkt für die zu erwartende funktionelle Bedeutung des Defizites.

Zusammenfassend ergibt sich somit, daß die heute herrschende Einteilung der Neuropathien orientiert sind am histologischen Bild, welches bezüglich der Einteilung in eine Axon- oder Myelinscheidenläsion erfreulicherweise dekongungsgleich ist mit der Klassifikation, die sich elektrodiagnostisch anbietet. Unter ätiologischen, funktionellen und prognostischen Gesichtspunkten sind die Implikationen dieser Art der Differenzierung jedoch noch weitgehend unklar.

1.4.2 Veränderungen des Rekrutierungs- und Entladungsverhaltens motorischer Einheiten

Bei Erreichen eines bestimmten Teiles der Maximalkraft des Muskels sind alle verfügbaren motorischen Einheiten aktiviert. Eine weitere Steigerung des Kraftausganges ist dann nur noch über eine Erhöhung der Entladungsrate der bereits aktivierten motorischen Einheiten möglich. Schon unter geänderten physiologischen Ausgangsbedingungen kommen Variationen in der Rekrutierungsreihenfolge vor. Gleiches gilt für übergeordnete Veränderungen im zentralen motorischen Nervensystem. Auch bei peripheren Neuropathien finden solche Adaptationen statt; dies zeigen jüngste Befunde über die Rekrutierungsreihenfolge bei Patienten mit chronischen Neuropathien, in denen nachgewiesen wurde, daß die Reihenfolge nach dem sogenannten Hennemanschen Größenprinzip (Henneman, 1957) entsprechend den aktuellen Gegebenheiten im verfügbaren Motoneuronen-Pools eingehalten wird, obwohl durch kollaterale Reinnervation Verschiebungen der absoluten und relativen Größe der motorischen Einheiten entstanden sind (Herdmann und Mitarb., 1988). Der Anstieg der Entladungsfrequenz motorischer Einheiten für einen definierten Kraftzuwachs wurde sowohl für Myopathien als auch Neuropathien erhöht gefunden (Dietz und Mitarb., 1975; Miller und Sherratt, 1978; Halonen und Mitarb.,

1981). Hinsichtlich der muskulären Kraftproduktion besteht somit auch unter pathologischen Bedingungen eine enge Beziehung zwischen der Zahl der aktivierbaren motorischen Einheiten, den kontraktiven Eigenschaften, und dem Rekrutierungsverhalten und der Entladungsfrequenz ihrer Motoneurone.

1.4.3 Veränderungen der Muskelfasern

Die enge strukturelle und funktionelle Verbundenheit zwischen dem neuronalen und muskulären Anteil einer motorischen Einheit läßt sich an zahlreichen Wechselwirkungen zeigen (neuere Übersichten bei Vrbová und Mitarb., 1978; Grinnell, 1986; Brown und Lunn, 1988). Wesentliche Erkenntnis aus diesen Arbeiten ist, daß die Einflußnahme nicht nur der physiologischen Wirkrichtung entsprechend von Nerv auf Muskel verläuft, sondern auch in umgekehrte Richtung, d.h. von Muskel auf Nerv. Dies trifft nicht nur zu für die frühe Individualentwicklung, sondern auch für die Regeneration des Nerven nach Läsionen (Lewis und Mitarb., 1977; Foehring und Mitarb., 1988). Nachfolgend sollen aber in erster Linie die bisher bekannten Auswirkungen der Nervenfunktionsänderungen auf den Muskel erläutert werden.

Histologisch ist für die neurogenen Muskelveränderungen typisch, daß Muskelfasern eines histochemisch definierten Types gruppiert anzutreffen sind; Ursache ist die Vergrößerung der motorischen Einheiten durch kollaterale Reinnervation. Elektromyographisch entspricht dieser Vergrößerung eine Amplitudenzunahme und Verbreiterung der Aktionspotentiale motorischer Einheiten. Aus den Dynamik solcher Veränderungen läßt sich ableiten, daß Muskelaktionspotentiale um so größer werden, je chronischer ein neuropathischer Prozeß verläuft. Sogenannte "Riesenpotentiale" mit Amplituden über 5 bis 10 mV (je nach Muskel) finden sich deshalb charakteristischerweise vor allem bei chronischen, über Jahrzehnte langsam progredienten neurogenen Erkrankungen. Histologisch entspricht der kollateralen Reinnervation die Ausprägung einer felderförmigen Atrophie mit Fasertypengruppierung. Setzt eine kollaterale Reinnervation denervierter Muskelfasern nicht ein, kommt es spätestens nach Jahren zum irreversiblen bindegewebigen Ersatz.

Die Art der histologischen Muskelveränderungen bei Neuropathien ist trotz differenter Ätiologie uniform, so daß aus der Muskelbiopsie in der Regel keine

Anhaltspunkte hinsichtlich der Art der zugrundeliegenden Neuropathie zu erlangen sind. Bei neurogenen Muskelatrophien ist bisher insbesondere keine generelle Bevorzugung eines bestimmten Muskelfasertypes festgestellt worden (Engel, 1970). Dennoch geben die strukturellen Änderungen im Muskel im Rahmen einer Neuropathie einen ersten Hinweis auf eine wesentliche *funktionelle* Auswirkung der Neuropathie: Die neurogene Muskelatrophie bedeutet ungeachtet ihrer Ätiologie einen Verlust an kontraktile Elementen und damit einen Verlust an Muskelkraft. Typ-2a-Muskelfasern atrophieren als erste im Rahmen einer Inaktivität, muskuläres Training hingegen führt zu einer Hypertrophie beider Muskelfasertypen. Die variable und in gewissen Grenzen "bedarfsgesteuerte" Expression myofibrillärer Proteine verändert die Fasertypverteilung im Muskel (Pette und Staron, 1988). Buller und Mitarb. (1960) machten in wegweisenden Kreuzinnervations-Experimenten des "schnellen" *Musculus flexor digitorum longus* und "langsamen" *Musculus soleus* der Katze klar, daß die kontraktile Eigenschaften der einzelnen motorischen Einheiten nicht unveränderlich sind, sondern davon abhängen, ob sie von "schnellen" bzw. "langsamen" Motoneuronen innerviert werden. Auch durch geeignete elektrische Stimulation lassen sich Typ-2-Fasern in Typ-1-Fasern umwandeln (Pette und Vrbova, 1985). Durch chronische intermittierende hochfrequente elektrische Stimulationsbehandlung konnten bei denervierten Muskelfasern auch Verkürzungen der Kontraktionszeiten ursprünglich langsamer Muskelfasern bis in den Bereich derjenigen von schnellen Faser bewirkt werden (Lømo, 1974 und Lewis und Mitarb., 1986); über eine entsprechende Änderung des histochemischen Bildes wurde dabei jedoch nicht berichtet. Die Entnahme von Biopsien aus atrophischen kleinen Handmuskeln ist wegen der dadurch eintretenden erheblichen und irreversiblen Funktionseinbuße nicht vertretbar. Deshalb mußte sich die Untersuchung der muskulären Eigenschaften auch in der vorliegenden Arbeit auf die physiologischen Charakteristika beschränken.

1.5 Fragestellung

Auf den ersten Blick könnte die Gleichartigkeit der histologischen Befunde bei einer neurogenen Muskelatrophie zu der Annahme führen, daß unabhängig vom ätiologischen Läsionstyp auch in *funktioneeller* Hinsicht gleiche Voraussetzungen für eine Restitution der Kraft bestünden. Schon die gegenseitige Umwandelbarkeit von Muskelfasertypen macht aber klar, daß sich die bioche-

mische Ausstattung und z.T. auch die Struktur des Muskels in einem beträchtlichen Umfang nach der funktionellen Beanspruchung durch den zuführenden Nerven richtet. Auf der Grundlage des zuvor dargestellten Erkenntnisstandes war das Ziel der vorliegenden Arbeit somit, den folgenden Fragen experimentell nachzugehen:

1. Welche Einflußgrößen bestimmen Zeitverlauf, Qualität und funktionelles Ergebnis der Regeneration im peripheren motorischen Nervensystem?
2. Welche Rolle spielt der neuropathische Läsionstyp (axonal bzw. demyelinisierend) für die strukturelle Regeneration und die funktionelle Kompensation des motorischen Defizits?

Die spezifischen Eigenheiten der Regeneration bei Vorliegen eines definierten Läsionstyps wurden im ersten tierexperimentellen Teil untersucht, da reine Läsionsformen nur dort erzeugt und die entsprechenden Befunde histologisch kontrolliert werden können. Andererseits läßt sich die kontrollierte Aktivierung einzelner motorischer Einheiten nicht am Tier untersuchen, so daß für diesen zweiten Teil der Untersuchung menschliche Versuchspersonen erforderlich waren. Um eine möglichst eindeutige Zuordnung zum neuropathischen Läsionstyp zu gewährleisten und in möglichst stationären Krankheitsstadien zu untersuchen, wurden die Messungen an Patienten mit chronischen, zum Teil schon im Kindesalter einsetzenden Neuropathien vorgenommen.

2 METHODEN UND VERSUCHSAUFBAU

2.1 Tierexperimentelle Untersuchungen der Regenerationsfähigkeit von definierten Neuropathien

2.1.1 Erzeugung einer axonalen Schädigung am Modell der proximalen Nervenkonstriktion

Fußend auf den eingangs dargestellten Vorbefunden (1.1.3.2) war der Ansatzpunkt der eigenen Untersuchungen zur Regenerationsfähigkeit des rein axonal geschädigten peripheren Nerven ein experimentelles Modell, bei dem die durch proximale Konstriktion hervorgerufene axonale Schädigung einer Nervenfasern kombiniert wurde mit einer distalen Crush-Läsion, von der die zu untersuchende Regeneration des Nerven ausgehen sollte. Beurteilungskriterien der Regeneration in diesem Modell waren elektrophysiologische Meßdaten über den Verlauf und histologisch-morphometrische Befunde über die Qualität der Regeneration.

2.1.1.1 Operatives Vorgehen

Als tierexperimentelles Modell wurde bei Kaninchen eine durch proximale Konstriktion hervorgerufene rein axonale Schädigung des Nervus ischiadicus kombiniert mit einer distalen Crush-Läsion des Nervus tibialis, von der die zu untersuchende Regeneration des Nerven ausgehen sollte. Als Beurteilungskriterien für die Regeneration wurden die elektrophysiologischen Meßdaten dieses Nerven bei Ableitung von den kleinen Fußmuskeln herangezogen.

Der tibiale und peroneale Zweig des Nervus ischiadicus sind bei Kaninchen bereits in Höhe des proximalen Oberschenkels gut separierbar. Der Nervus tibialis von 22 weißen Neuseeländer-Kaninchen (3 bis 5 Monate alt) wurde unter i.m. applizierter Allgemeinnarkose (Ketamin (KETANEST®, 40 mg/kg) und Xylazin (ROMPUN®, 5 mg/kg)) und aseptischen Bedingungen einseitig in Höhe der Oberschenkelmitte mit einem Seidenfaden (Ethicon 0,2 mm) ligiert. Die Entfernung der Ligaturstelle von der Ableitestelle über den kleinen Fußmuskeln (s.u.) war mit ca. 15 bis 17 cm so gewählt, daß innerhalb des Beobach-

tungszeitraumes nicht mit einer von der Ligaturstelle ausgehenden Regeneration zu rechnen war, so daß Reinnervationspotentiale allein auf die später weit distal applizierte Crush-Läsion zu beziehen waren. Die Enge der Ligatur konnte nach einiger Übung so angepaßt werden, daß eine Konstriktion resultierte, die zu einer distalen Wallerschen Degeneration in mehr als 50 % der Fasern des Nerven führte.

2.1.1.2 Elektrophysiologische Messungen und Gruppeneinteilung

Das Ausmaß des Ligatur-induzierten Nervenfasernunterganges wurde nach einer Woche anhand der Reduktion der Muskelsummenaktionspotentialamplitude der kleinen Fußmuskeln im Vergleich zur Amplitude vor der Operation beurteilt. Dazu wurde der Nervus tibialis in Höhe des Sprunggelenkes supramaximal über eine Nadelelektrode gereizt, das Muskelsummenaktionspotential mittels einer tangential durch die Fußsohle inserierten Stahlnadel-Elektrode von den kleinen Fußmuskeln abgeleitet auf einem handelsüblichen Elektromyographen (MEDELEC MS6 (Medelec, Woking, England)) aufgezeichnet und mit dem eingebauten Schreiber dokumentiert. Nachdem frühere Experimente gezeigt hatten, daß aus der Höhe des Muskelsummenaktionspotentials Rückschlüsse auf das Ausmaß der durch die Ligatur verursachten Wallerschen Degeneration gezogen werden konnten (Baba und Mitarb. 1982), wurden die Tiere nach der Reduktion der Summenpotentialamplitude zwei Gruppen zugeordnet:

Gruppe B1: Die 6 Tiere in dieser Gruppe wiesen eine Reduktion des Muskelsummenaktionspotentials zwischen 55 und 68 % der Ausgangsamplitude auf.

Gruppe B2: Die 6 Tiere in dieser Gruppe zeigten mit 85 bis 95 % eine erheblich deutlichere Reduktion des Muskelsummenaktionspotentials als die Tiere in der Gruppe B1.

Gruppe C: Bei 8 Tieren wurde die Ligatur in gleicher Weise wie in der Gruppe B appliziert, jedoch nach 24 Stunden in einer erneuten Operation wieder entfernt. Diese Gruppe diente somit als "Krankheits-Kontrollgruppe" bezüglich der Ligatur-induzierten Wallerschen Degeneration in einem großen Teil der Nerven

fasern, ohne daß jedoch die nicht degenerierenden Nervenfasern einer persistierenden Konstriktion ausgesetzt wurden. Der Vergleich der Muskelsummenaktionspotential-Amplituden eine Woche nach Ligatur des Nerven ergab in 2 Tieren dieser Gruppe eine Reduktion um weniger als 50 %, in 6 Tieren jedoch eine solche um 84 bis 98 %.

Alle Tiere der Gruppen B und C erhielten nach der Kontrollableitung des Muskelsummenaktionspotentials (d.h. eine Woche nach der Ligatur des Nerven) in einer ebenfalls unter Allgemeinnarkose mit den o.g. Medikamenten durchgeführten Operation auf der ligierten Seite in Höhe des Fußgelenkes eine Crush-Läsion des Nervus tibialis. Diese wurde über eine Kompressionszeit von 10 Sekunden mit Hilfe einer auf 1 mm Breite plangeschliffenen Arterienklemme gesetzt, die zur Vermeidung von Verletzungen des Nerven an den scharfkantigen Rändern mit einem passenden Silikonschlauch überzogen war. Der Abstand zwischen Ligatur und Crushstelle betrug je nach der individuellen Länge des Beines 11 bis 13 cm.

Die Crush-Läsion wurde auch bei 11 zusätzlichen Tieren appliziert, deren Nerv zuvor nicht ligiert worden war. Diese Tiere bildeten die (*Kontroll-*) *Gruppe A*.

Jeweils 1 bis 2 Wochen nach Crush wurde unter einer Allgemeinnarkose derselben Art wie oben beschrieben bei allen Tieren durch Stimulation des Nervus tibialis in Höhe des Fußgelenkes (1 cm distal der Stelle des Crushes, Abb. 1) und versuchte Ableitung eines eventuell noch evozierbaren Antwortpotentials von den kleinen Fußmuskeln sichergestellt, daß die durch den Crush gesetzte Läsion eine vollständige Wallersche Degeneration bewirkt hatte. Im weiteren Verlauf wurde die von der Stelle der Crush-Läsion ausgehende Regeneration des Nervus tibialis in Abständen von zunächst 3 bis 4 Tagen, später 7 bis 10 Tagen elektrophysiologisch in derselben Weise kontrolliert. Je nach Länge des Fußes betrug die Meßstrecke zwischen Reiz- und Ableiteort um 65 mm. Während aller Messungen wurde die Körpertemperatur durch eine Nadelthermsonde in der Mitte der Meßstrecke kontrolliert und durch eine untergelegte Heizdecke bei 36 bis 38 °C gehalten.

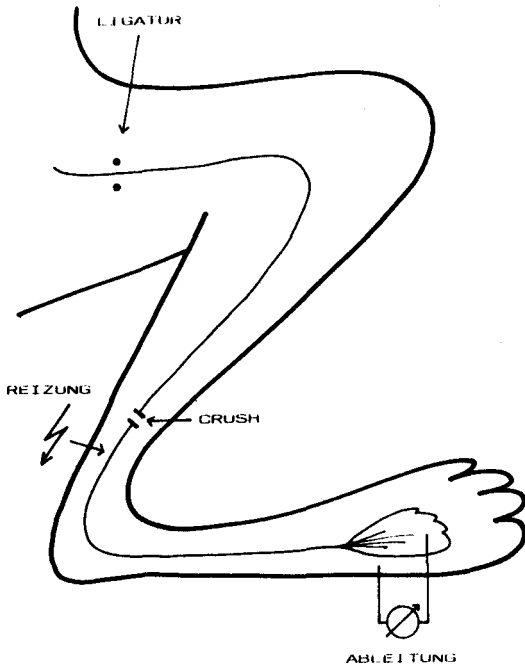


Abb. 1

Lokalisation von Ligatur und Crush-Läsion sowie Reiz- und Ableiteorten am Hinterbein des Kaninchens.

2.1.1.3 Histologische Aufarbeitung

Etwa 75 Tage nach Crush wurden die Tiere durch eine i.v. Injektion von Pentobarbital (SAGATAL®) getötet. Der Nervus tibialis und sein stärkster Endast im Fußbereich (Nervus plantaris medialis) wurden zur Bewahrung ihrer Länge nach Entnahme aufgespannt, in 4 % Glutaraldehyd (in 0,08 M Cacodylatpuffer, pH 7,4) fixiert und in 1 % wässrigem Osmiumtetroxyd nachfixiert. Der Nervenabschnitt in Nähe des Sprunggelenkes (ca. 10 mm distal der Crush-Stelle) wurde für Querschnitte und der proximal der Crush-Stelle gelegene Abschnitt für Nervenzupfpräparate verwendet. Die für Zupfpräparation vorgesehenen Teile wurden in Glycerin aufsteigender Konzentration geweicht. Unter dem Auflichtmikroskop wurden dann die einzelnen gezupften Nervenfasern auf Gelatine-beschichtete Gläser überführt. Der Außendurchmesser dieser Fasern wurde im Durchlichtmikroskop bei geeigneter Vergrößerung mittels eines eingeblendeten Mikrometer-Maßstabes als Mittelwert von 8 bis 14 Messungen außerhalb der Schnürringzone bestimmt. In gleicher Weise wurde auch die Internodallänge der Schwann-Zellen entlang dieser Fasern gemessen.

Die für histologische Querschnitte vorgesehenen Abschnitte wurden in der aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, in Epon eingebettet, in 1- μ m-Schnitte geschnitten und mit 1 % Toluidinblau gefärbt. Für die Morphometrie wurden Papierbilder der Schnitte in einer Vergrößerung von ca. 3.300fach angefertigt und mit einem KONTRON MOP-Bildanalyse-System ausgewertet. Diese Daten wurden mittels eines Mikrocomputers (RESEARCH MACHINE LABORATORIES 380Z, Oxford/England) analysiert, wobei die inneren und äußeren Flächenmeßwerte für die Bestimmung der g-Quotienten (= Quotient Axon-/Nervenfasern-Durchmesser) in Kreisflächen und deren Durchmesser umgerechnet wurden.

2.1.1.4 Statistische Auswertung

Die Regenerationsintervalle wurde mittels des U-Testes von Wilcoxon, Whitney und Mann verglichen. Für die Auswertung der morphometrischen Daten wurde der t-Test herangezogen.

2.1.2 Überlagerung einer zusätzlichen primär demyelinisierenden Schädigung durch Diphtherietoxin

Hinsichtlich der Wechselwirkung zwischen Axon und Markscheide nach proximaler Konstriktion ist der wichtigste bekannte Befund, daß die Markscheiden-schädigung mit ihrer nicht randomisierten Verteilung die typischen Merkmale der sekundären Demyelinisierung aufweist (Baba und Mitarb., 1982). Die eigenen Untersuchungen mit dem Modell der proximalen Konstriktion wandten sich deshalb der Frage zu, inwieweit eine solchermaßen induzierte primär axonale Schädigung den Effekt einer primär demyelinisierend wirkenden zweiten Schädigung verstärken kann. Dazu wurde die Auswirkung einer Diphtherie-Toxin-bedingten Demyelinisierung auf die sekundäre Entmarkung im Gefolge der konstriktionsbedingten axonalen Atrophie am Nervus ischiadicus von Meerschweinchen untersucht, die (ebenso wie der Mensch) zu den wenigen Arten gehören, bei denen Diphtherietoxin zu einer Neuropathie führt (Kaeser, 1963).

2.1.2.1 Operatives Vorgehen

Der Nervus ischiadicus von 3 bis 5 Monate alten Meerschweinchen wurde unter Allgemeinnarkose der Tiere (Ketamin (KETANEST®, 40 mg/kg) und Xylazin (ROMPUN®, 5 mg/kg)) und unter aseptischen Bedingungen in Höhe der Oberschenkelmitte einseitig mit einem Seidenfaden (Ethicon 0,2 mm) ligiert. Die Enge der Ligatur konnte nach einiger Übung so angepaßt werden, daß eine Konstriktion resultierte, die bei etwa 75 % der Fasern des Nerven zu einer Wallerschen Degeneration führte. Das Ausmaß des Nervenfasernunterganges wurde nach 1 Woche durch Stimulation des Nerven und Ableitung des Muskelsummenaktionspotentials von den kleinen Fußmuskeln kontrolliert (s.u.).

Ein Teil der Tiere erhielt vor oder nach der Operation eine einmalige Injektion einer Mischung von Diphtherietoxin und Antitoxin (entsprechend einer Dosierung von 2 Lf (=Löffler-Einheiten) Toxin-Überschuß/kg Körpergewicht). Diese Toxindosis war in Voruntersuchungen nicht ausreichend gewesen, eine klinisch manifeste Neuropathie zu erzeugen.

2.1.2.2 Elektrophysiologische Messungen

Die Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wurde unter Allgemeinnarkose (s.o.) vor der Operation und danach in etwa wöchentlichen Abständen vorgenommen. Dabei diente die nicht operierte Seite der Tiere als Kontrolle hinsichtlich der systemischen neuropathischen Auswirkungen nach Diphtherietoxin-Applikation. Für die Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus tibialis wurde dieser ca. 1 bis 2 cm distal der Ligaturstelle im Knieabschnitt und in Höhe des Sprunggelenkes stimuliert; daraus resultierten je nach Länge der Hinterbeine Distanzen zwischen 3,8 und 5,6 cm. Das evozierte Muskelsommenaktionspotentiales der kleinen Fußmuskeln wurde mittels einer in die Fußsohle quer zur Verlaufsrichtung dieser Muskeln subkutan eingestochenen Stahlnadel abgeleitet. Zur Stimulation wurde ein supramaximaler Stromstoß von einem handelsüblichen Elektromyographiegerät für die klinische Anwendung (MEDELEC MS 6) appliziert und das Antwortpotential von dem eingebauten Thermoschreiber aufgezeichnet. Die Körpertemperatur wurde durch ein elektrisches Thermometer kontrolliert und durch eine untergelegte Heizdecke bei 36 bis 38 °C gehalten.

2.1.2.3 Histologische Aufarbeitung

Am Ende der Versuche wurden die Tiere durch eine intraperitoneale Injektion von Pentobarbital (SAGATAL®) getötet. 1,5 bis 2,0 cm lange Stücke vom Unterschenkelbereich des Nervus tibialis wurden wie unter 2.1.1.3 beschrieben entnommen und histologisch weiterbearbeitet. Aus der Gruppe der Kontrolltiere wurden die Nerven von 3, aus der Gruppe mit Diphtherietoxin-Injektion diejenigen von 2 Tieren morphometrisch analysiert. In einer Vergrößerung von ca. 3.300 wurden dazu Papierbilder der Schnitte angefertigt und mit einem KONTRON MOP-Bildanalyse-System ausgewertet. Von mindestens 3 Faszikeln jedes Nerven wurden ca. 400 Fasern gemessen; diese Daten wurden mittels eines Mikrocomputers (RESEARCH MACHINE LABORATORIES 380Z, Oxford/England) analysiert, wobei die Flächenmeßwerte für die Bestimmung der g-Quotienten und der Markscheidendicke in Kreisflächen bzw. deren Durchmesser umgerechnet wurden.

2.1.2.4 Statistische Auswertung

Die Vergleiche der morphometrischen Daten wurden mit dem t-Test durchgeführt.

2.1.3 *Erzeugung einer experimentellen Demyelinisierung am Beispiel der Galactocerebrosid-induzierten experimentell-allergischen Neuritis*

2.1.3.1 Immunisierungstechnik und operatives Vorgehen

Die folgenden Experimente dienten dazu, die Regenerationsfähigkeit der Nervenfasern unter den Bedingungen der experimentellen Demyelinisierung zu untersuchen, *ohne* zuvor eine axonale Schädigung gesetzt zu haben. Wegen der exakteren Meßbarkeit bei Regenerationsstudien wurde dazu nicht mehr die Diphtherietoxin-induzierte demyelinisierende Neuropathie beim Meerschweinchen herangezogen, sondern die durch Galactocerebrosid induzierte chronische Immunneuropathie bei Kaninchen, also derselben Spezies, bei der auch die Untersuchungen zur Regeneration bei rein axonaler Neuropathie (2.1.1) durchgeführt worden waren.

Für die hier zu beschreibenden Versuche wurden 4 weiße 5 Monate alte Neuseeländer Kaninchen durch mehrfache Injektionen von Galactocerebrosid (Type 1; Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen) in einer aus früheren Untersuchungen als erfolgreich befundenen Weise (Saida und Mitarb., 1979; Stoll und Mitarb., 1986a) immunisiert. Zwei Kontrolltiere erhielten das gleiche Inoculum *ohne* Galactocerebrosid. Die Antikörpertiter wurden in einem Liposomen-Präzipitations-Testsystem bestimmt (Fry und Mitarb. 1976). Fünf Wochen nach der Erstinjektion des Antigens wiesen die immunisierten Tiere die höchsten Anti-Galactocerebrosid-Antikörper-Titer auf, entsprechend den Befunden einer früheren Studie (Stoll und Mitarb., 1986a). Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Crush-Läsion in derselben Technik, wie unter 2.1.1.1 beschrieben, am linken Nervus tibialis eines jeden Tieres in einer Höhe von ca. 3 cm proximal des Sprunggelenkes appliziert.

2.1.3.2 Elektrophysiologische Messungen

Von dieser Läsion ausgehend wurde der Regenerationsverlauf elektrophysiologisch durch Bestimmung des ersten Regenerationspotentials in den kleinen Fußmuskeln und der distalen Latenzen zu diesen Muskeln untersucht. Dazu wurde der Nervus tibialis 1 cm distal der Crush-Stelle supramaximal stimuliert und das Antwortpotential von den kleinen Fußmuskeln mittels einer tangential zur Sohle inserierten Stahlnadelelektrode abgeleitet. Zur Stimulation und Ableitung des Muskelsummenaktionspotentials wurde ein handelsüblicher MEDELEC MS91 Elektromyograph verwendet, mit dessen Thermoschreiber auch die Dokumentation erfolgte. Die ersten Reinnervationspotentials wurden zur sichereren Festlegung der Latenzen ca. 100-fach elektronisch gemittelt. Die elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgten ebenso wie die Applikation der Crush-Läsion unter Neurolept-Analgesie mit 1,5 bis 2,0 ml HYPNORM® i.m. (Etorphinhydrochlorid + Fentanylidihydrogencitrat). Messungen wurden jeweils vor der Crush-Operation, 1 Woche danach (zur Erfassung der Vollständigkeit der Axonotmesis) und dann jeden 3. Tag durchgeführt, beginnend 4 Wochen nach der Crush-Applikation.

2.1.3.3 Histologische Aufarbeitung

Die Tiere wurden unter einer letalen i.v. injizierten Dosis von 2 ml EVIPAN® (Pentobarbital-Na) mit 2,5 % Glutaraldehyd (phosphatgepuffert) über die Bauchorta perfundiert. Die morphologischen Studien umfaßten licht- und elektronenoptische Untersuchungen von Epon-eingebetteten Querschnitten des Nervus ischiadicus und Nervus tibialis auf der Höhe des Crushes und ca. 1 cm distal der Crush-Stelle auf der operierten und auf entsprechenden Niveaus der nicht operierten Seite, ferner von Querschnitten der Nervenwurzeln und des Rückenmarkes. Mit Hilfe der immunocytochemischen Peroxidase-Antiperoxidase-Technik (Sternberger 1979) wurde in Tibialis-Schnitten distal der Crush-Stelle nach IgG-Ablagerungen gesucht.

2.1.3.4 Statistische Auswertung

Der Vergleich der Reinnervationsintervalle mit denjenigen von Normaltieren (3.1.1) wurde mittels des U-Testes von Wilcoxon, Whitney und Mann durchgeführt.

2.2 Entladungsverhalten motorischer Einheiten bei axonalen und demyelinisierenden Neuropathien am Beispiel chronischer Neuropathien beim Menschen

Hinsichtlich der Kraftproduktion eines Muskels besteht (siehe 1.2 und 1.3) eine enge Beziehung zwischen der Zahl der motorischen Einheiten, ihren kontraktiven Eigenschaften und der Entladungsfrequenz ihrer Motoneurone. Untersuchungen zur Kraftproduktion unter physiologischen wie auch unter pathologischen Bedingungen haben jeden dieser Aspekte zu berücksichtigen. Diese Einflußgrößen wurden in einem für Studien der Eigenschaften motorischer Einheiten besonders geeigneten Muskel, dem Ulnaris-innervierten Musculus interosseus dorsalis I der Hand, in einem Patientenkollektiv mit chronischen neuroaxonalen bzw. demyelinisierenden Erkrankungen des peripheren motorischen Neurons untersucht.

2.2.1 Patienten

Die Untersuchungen wurden durchgeführt bei insgesamt 23 Patienten im Alter zwischen 19 und 63 Jahren, die an einer chronischen Neuropathie erkrankt waren. Entsprechend den allgemein anerkannten diagnostischen Kriterien von DYCK (1984) litten 6 dieser Patienten an dem Typ I der hereditären motorischen und sensiblen Neuropathie (HMSN; früher bezeichnet als "neuraler Typ" der neuralen Muskelatrophie) und 5 Patienten an dem Typ II dieser Erkrankung (früher bezeichnet als "neuronaler Typ" der neuralen Muskelatrophie). Bei insgesamt 7 Patienten mit HMSN konnte die Diagnose biopsisch gesichert werden; in den übrigen Fällen war der neurographische Befund in Verbindung mit der positiven Familienanamnese bzw. den Befunden bei affizierten Mitgliedern der Familie wegweisend. Fünf Patienten litten an einer Vorderhornzeller-

krankung, darunter spinale Muskelatrophien und Siringomyelien; Fälle von amyotrophischer Lateralsklerose wurden wegen der möglichen oder bereits klinisch manifesten Beteiligung des ersten motorischen Neurons ausgeschlossen. Bei den übrigen 7 Patienten (Gruppe D; proximale axonale Läsionen) handelte es sich um solche mit einer bereits chronischen Erkrankung der cervicalen Wurzel C8 oder proximaler Anteile des Armplexus, sofern durch Elektromyographie eine Mitbeteiligung der für die Innervation des Musculus interosseus dorsalis I zuständigen motorischen Fasern zu sichern war. Die Paresen waren mit Werten bis maximal 16 N in allen Fällen so deutlich ausgeprägt, so daß jeweils weniger als 50 %, meist weniger als 30 % der normalen Maximalkraft des Muskels erreicht wurden (Herdmann und Mitarb., 1986). Alle Patienten waren Rechtshänder; untersucht wurde jeweils die rechte Hand. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand bei keinem der Patienten eine Medikation, von der eine Beeinflussung der Kontraktilität der Muskulatur oder eine anderweitige Einflußnahme auf die Meßwerte zu erwarten war. Bei keinem Patienten lag eine endokrine Erkrankung vor, insbesondere bestand klinisch kein Anhalt für eine Schilddrüsenfunktionsstörung. Alle Patienten gaben nach entsprechender Aufklärung vor Versuchsbeginn ihr Einverständnis, konnten zu jedem Zeitpunkt die Untersuchung unterbrechen oder einzelne Bestandteile der Untersuchung verweigern. Weitere Angaben zu den Patienten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

2.2.2 *Methoden*

2.2.2.1 Kraftmessungen

Die Kraft des Musculus interosseus dorsalis I wurde mittels eines Kraftaufnehmers (SCHAEWITZ FTD G 1 k für einen Kraftbereich bis 10 N; Typ FTD G 5 k für höhere Kräfte bis 50 N) bei willkürlicher Abduktion bzw. nach überschwelliger Stimulation des Nervus ulnaris gemessen. Der Zeigefinger wurde dazu in eine der Fingerdicke entsprechend adjustierbare Plastikspange gelegt, die fest mit dem Kraftaufnehmer verbunden war. Gemessen wurde so die Kraft unter isometrischen Bedingungen. Das Signal des Kraftaufnehmers wurde über einen Verstärker auf einem geeichten Anzeigeelement dargestellt, welches während des Versuches auch für den Patienten einsehbar war. Die Ablesegenauigkeit betrug ± 5 %. Als *maximale Willkürkraft* wurde diejenige Kraft definiert, die mindestens über den Zeitraum von 2 Sekunden gehalten werden

konnte. Die *Einzelzuckungs-(=Twitch)-Kraft* wurde bestimmt als diejenige Kraft, die durch eine einzelne supramaximale Reizung des Nervus ulnaris proximal des Handgelenkes evozierbar war. Der Stimulus wurde appliziert mittels einer bipolaren Oberflächenelektrode aus einem handelsüblichen Elektromyographie-Gerät (MEDELEC MS 92). Da die Stimulation des Nervus ulnaris am Handgelenk nicht nur die Axone zum Musculus interosseus dorsalis I sondern auch diejenigen Fasern betrifft, die zu den variabel ulnarisinnervierten Thenarmuskeln ziehen, trat bei einigen Patienten eine entgegen der Wirkrichtung des Interosseus gerichtete Kontraktion auf, die sich im Mechanogramm eindeutig identifizieren ließ und dazu führte, daß keine reproduzierbare Einzelzuckungs-Kurve zu erhalten war. In diesen Fällen konnte deshalb keine Einzelzuckungs-Kraft bestimmt werden. Dies ist in der Tabelle 1 entsprechend angegeben.

2.2.2.2 Elektrophysiologische Messungen

Die der elektrischen Untersuchung unmittelbar zugänglichen Muskel-Parameter sind das Muskelsommenaktionspotential und die Nervenleitgeschwindigkeit des versorgenden Nerven. Beide lassen sich mit konventionellen elektroneurographischen Techniken einfach bestimmen. Für die Vergleichbarkeit der Amplitude des Muskelsommenaktionspotentials ist dabei bedeutsam, daß die Oberflächen-Abgriffelektrode möglichst exakt über der Endplattenzone des Muskels angelegt wird. Für den Musculus interosseus dorsalis I gelingt es bei Einhaltung einer Standardpositionierung über dem Metacarpale des Zeigefingers mit handelsüblicher Ableitelektrode (TÖNNIES, Durchmesser 8 mm), jeweils ein Muskelsommenaktionspotential mit gut reproduzierbarer Amplitude und exakt definiertem negativen Potentialabgang abzuleiten. Kritisch ist allein die selektive Stimulation des Nervus ulnaris am Handgelenk, da bei Überspringen der Erregung auf den Nervus medianus die von diesem Nerven versorgten Thenar-Muskeln miterregt werden und das Antwortpotential des Musculus interosseus dorsalis I überlagern. Durch entsprechend sorgfältige Positionierung der Stimulationselektrode und Vergleich mit dem Antwortpotential bei Stimulation des Nervus ulnaris am Ellbogen, wo eine Mit-Reizung des Nervus medianus ausgeschlossen ist, gelang es in jedem Fall, das Muskelsommenaktionspotential reproduzierbar aufzuzeichnen und die motorische Nervenleitge-

Tabelle 1: Patientendaten

Pat.	Ge- schlecht	Alter [J]	Anzahl motor. Einh.#	Muskel- summenaktions- potentialampl. [mV]	Maximale Willkürkraft [N]	Einzel- zuckungs- kraft [N]	Motorische Nerven-LG [m/s]
A: HMSN Typ I							
#A1†	w	23	n.e.*	n.e.	8,00	n.e.	24
#A2	w	19	15	1,8	0,20	0,09	10
#A3	w	48	33	4,0	2,00	n.e.	20
#A4	m	34	25	8,8	8,40	1,62	45
#A5	w	49	12	0,6	0,15	n.e.	36
#A6	m	58	20	13,2	10,00	1,42	39
B: HMSN Typ II							
#B1	m	41	27	14,7	16,00	1,99	40
#B2	m	36	21	7,7	9,00	1,48	43
#B3	m	22	22	5,8	11,00	n.e.	67
#B4	m	47	28	6,6	10,00	1,37	56
#B5	m	24	22	3,1	6,00	n.e.	47
C: Vorderhornzellerkrankungen							
#C1	w	24	25	9,0	6,00	n.e.	57
#C2	m	54	24	0,7	2,00	0,18	59
#C3	m	49	19	4,8	2,50	0,60	63
#C4	m	21	20	14,4	12,00	0,80	55
#C5	m	61	17	4,8	3,50	0,55	45
D: Proximale axonale Läsionen							
#D1	m	53	29	14,4	13,00	1,49	56
#D2	m	50	14	2,2	1,20	n.e.	44
#D3	w	45	22	0,7	0,30	n.e.	37
#D4†	w	19	n.e.	n.e.	0,70	n.e.	62
#D5	m	61	22	1,6	1,00	n.e.	52
#D6	w	50	25	10,0	8,00	1,39	66
#D7	m	52	21	6,8	5,50	0,73	56
Zum Vergleich: Normalpersonen:§							
4m/2w 15-64			n.e.	n.e.	32-40	n.e.	n.e.
Mittelwert						33,8	

Angegeben ist die Anzahl der für die Rekrutierungsstudie abgeleiteten motorischen Einheiten.

* "n.e." bedeutet, daß diese Daten nicht erhoben werden konnten.

† Diese beiden Patienten nahmen nicht an der Rekrutierungsstudie teil.

§ Diese Daten von Normalpersonen sind einer Arbeit von Herdmann und Mitarb. (1987) aus derselben Arbeitsgruppe entnommen.

schwindigkeit im Unterarmabschnitt des Nervus ulnaris zu bestimmen. Die Hauttemperatur im Unterarmabschnitt lag zwischen 31 und 33 °C. Anhand des unteren Normwertes der motorischen Ulnaris-Nervenleitgeschwindigkeit (44 m/s; Ludin, 1976) wurden danach die untersuchten Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, solche mit erniedrigter (*Gruppe A*, 8 Patienten) und solche mit normaler Leitgeschwindigkeit (*Gruppe B*, 15 Patienten).

2.2.2.3 Messung der Aktionspotentialamplituden einzelner motorischer Einheiten

Die Größe der Ableitfläche handelsüblicher konzentrischer Elektromyographie-Nadeln erlaubt die Darstellung mehrerer zur gleichen Zeit aktiver motorischer Einheiten. Diese Ableitfläche ist deshalb für die selektive Ableitung einer einzelnen aktiven Einheit zu groß. Der wünschenswerten Verkleinerung der Ableitfläche sind jedoch Grenzen gesetzt, wenn gleichzeitig die Amplitude der betreffenden Einheiten miteinander verglichen werden sollen: Je kleiner die Ableitfläche ist, desto empfindlicher ist die gemessene Amplitude gegenüber unterschiedlichen Abständen zwischen Muskelfaser und Ableitelektrode (Ekstedt und Stålberg, 1973). Nach den Messungen dieser Autoren tritt zum Beispiel bei den recht selektiven Elektroden für die konventionelle Einzelfaser-Myographie bereits bei einem Abstand von 50 μm eine Amplitudenreduktion um 70 % auf. Wegen des "shunting effects" (Gath und Stålberg, 1975) ist der Distanzeinfluß sehr viel geringer, wenn eine größere Ableitfläche gewählt wird. In dieser Studie wurden deshalb spezielle Nadeln (MEDELEC FCD 37) verwendet, die üblicherweise für die EMG-Ableitung von Gesichtsmuskeln gebraucht werden. Sie weisen gegenüber den o.g. Einzelfaser-Elektroden (Querschnittfläche 0,0005 mm^2) eine vierfach größere Ableitfläche auf (0,019 mm^2), so daß bei einem Muskelfaser-Elektroden-Abstand von 50 μm nur eine Amplitudenreduktion von 25 % zu verzeichnen ist. Um die Gefahr der Unterschätzung der Potentialamplitude weiter zu verringern, wurden nur solche Einheiten in die Analyse einbezogen, deren Potentiale einen steilen negativen Anstieg (Anstiegszeit < 0,5 ms) aufwiesen. Diese Größe gilt in der klinischen Elektromyografie als ein gutes Maß für die Ableitung einer nahegelegenen motorischen Einheit (Kimura, 1983). Akustisch läßt sich die Nähe der Einheit durch den scharfen Klang ihrer Entladung gut erkennen. Da die motorischen

Einheiten nur nach der Höhe ihrer Amplitude beurteilt wurden, konnte in Kauf genommen werden, daß die Potentialdauer bei Verwendung einer dünnen Ableitelektrode mit relativ kleiner Ableitefläche kürzer ist als bei Gebrauch der üblichen dickerer Nadeln. Mit dieser Elektrode wurden je Patient durchschnittliche 23 Einheiten (zwischen 12 und 37) von drei Insertionsstellen des *Musculus interosseus dorsalis I* abgeleitet. Zur weitgehenden Vermeidung von Mehrfachableitungen einzelner Einheiten wurde darauf geachtet, daß die Ableiteorte jeweils mindestens 3 mm Abstand quer zur Verlaufsrichtung der Muskelfasern voneinander entfernt waren. Durch kontinuierliche Beobachtung der Form und Amplitude der Aktionspotentiale am Schirm des EMG-Gerätes wurde sichergestellt, daß keine wesentlichen Verschiebungen der Nadellage eintraten, die zu Veränderungen der relativen Größenverhältnisse der von einer Insertionsstelle abgeleiteten Einheiten geführt hätten. Fußend auf dem früheren Befund, daß die "Optimierung" der Nadellage für jede abgeleitete Einheit statistisch keinen Vorteil gegenüber der randomisierten Positionierung der Nadel bietet (Herdmann und Mitarb. 1986), wurde keine Amplitudenoptimierung versucht. Unter einem quasi-stationären langsamen Kraftanstieg von unter 0,5 N/sec (gemessen mittels eines Kraftaufnehmers wie oben beschrieben) wurde das Auftreten jeder neuen regelmäßig entladenden motorischen Einheit beobachtet. Diese wurde im EMG-Gerät gespeichert und zum Ausmessen der Amplitude auf Registrierpapier dokumentiert, wo auch die ihr entsprechende tonischen Rekrutierungsschwelle vermerkt wurde.

Bei allen Patienten war es möglich, sämtliche innerhalb des willkürlichen Kraftbereiches rekrutierten Einheiten abzuleiten. Verglichen wurden die Patientenbefunde mit den Rekrutierungsdaten von 152 motorischen Einheiten von 6 gesunden Kontrollen im Alter zwischen 15 und 64 Jahren, die in einer früheren Studie mit gleicher Methodik untersucht worden waren (Herdmann und Mitarb. 1986).

2.2.2.4 Bestimmung der Entladungsraten einzelner motorischer Einheiten

Anders als in der Rekrutierungsstudie war das Ziel bei der Analyse der Entladungsraten der einzelnen motorischen Einheiten nicht eine möglichst unverzeichnete Amplitudendarstellung, sondern eine möglichst hohe Selektivität der Ableitung, um auch noch bei hohen Kräften mit einer größeren Zahl entladen-

der Einheiten die jeweilige Entladungsfrequenzen bestimmen zu können. Die für die Rekrutierungsanalyse vorstehend beschriebenen konzentrischen Nadeln waren deshalb hier nicht verwendbar. Stattdessen mußten hochselektive lack-isolierte Wolframelektroden mit sehr kleiner Ableitespitze verwendet werden, die speziell für diesen Untersuchungszweck hergestellt wurden und eine Eingangsimpedanz von 1 bis 5 MOhm hatten. Die Ableitung erfolgte monopolar, wobei eine indifferente Oberflächen-Elektrode über dem Zeigefingergrundgelenk plziert wurde. Zur Vermeidung einer Beschädigung der Elektrodenspitze bei der Insertion durch die Haut wurde diese mit einer verkürzten 19-gauge-Lumbalpunktionsnadel vorperforiert und die Wolframelektrode durch die Hohnadel vorgeschoben, bis unter leichter Willkürinnervation des Probanden das scharfe Signal einer motorischen Einheit ableitbar war. Aus erneuter Innervationsstille heraus wurde der Proband aufgefordert, stationäre Willkürinnervationen mit einer am als Kraftanzeiger dienenden Potentiometer angezeigten Kraft durchzuführen. Auf jedem der je nach Maximalkraft insgesamt bis zu 10 einzelnen Kraftniveaus wurde versucht, die Kraft so lange zu halten, daß die Aufzeichnung von etwa 100 aufeinanderfolgenden Entladungen möglich war. Je nach Entladungsfrequenz entsprach dies einer Zeitspanne von 2 bis ca. 20 Sekunden. Zur Vermeidung von muskulären Ermüdungserscheinungen bei Patienten mit erheblicher Parese war es notwendig, jeweils eine Pause von 3 Minuten zwischen den Aufzeichnungen der einzelnen Kraftniveaus einzulegen. Besonders bei Patienten mit leichteren Paresegraden und damit einer größeren Zahl funktionstüchtiger motorischer Einheiten war es nicht immer möglich, die Entladung der abgeleiteten Einheiten bis zur Maximalkraft zu verfolgen, so daß nicht für jede Einheit die maximal mögliche Entladungsrate bestimmt werden konnte. Immerhin gelang es jedoch bei gut der Hälfte (12 von 23) der Patienten, alle Einheiten bis zur Maximalkraft hin abzuleiten.

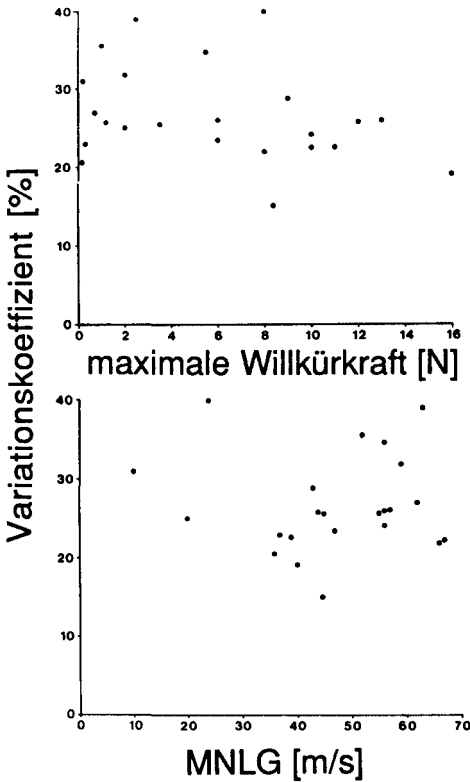
Das abgeleitete Signal wurde über einen Gleich- und Wechselspannungsvorverstärker und einen Wechselspannungsverstärker mit einer Zeitkonstante von 10 ms und einer oberen Grenzfrequenz von 10 kHz (Fa. Tönnies, Freiburg) einem Fensterdiskriminator zur Amplitudentriggerung des angeschlossenen NICO-LET Med 80-Laborrechners zugeleitet, der die Entladungsfolge on-line in Form eines Intervallfolgehistogrammes auf dem Bildschirm darstellte. Die Original-Daten jeder Einheit wurden zur späteren Analyse auf Magnetplatte gespeichert. Von den Versuchspersonen wurden die Entladungen von jeweils 5 bis 11 (im Mittel 7) Einheiten verfolgt.

Bei vielen Einheiten zeigte sich das bekannte Phänomen, daß die Entladungsraten unmittelbar nach ihrer Rekrutierung für wenige Entladungen beschleunigt waren und sich dann erst auf ein für den Ableitzeitraum konstantes Niveau einpendelten (Granit und Mitarb., 1963). Gelegentlich traten auch durch plötzliche Kraftschwankungen bedingte Intervallsprünge auf. Eine signifikante Zahl von Verdopplungen des Intervalls wurde bei keinem Patienten beobachtet. Für die Datenanalyse wurden diejenigen 40 bis 50 aufeinanderfolgenden Entladungen ausgewählt, die bei konstant gehaltener Kraft die geringste Schwankung der aus den Intervallängen bestimmten Momentanfrequenzen aufwiesen. Bezüglich der Entladungsfrequenz bei der tonischen Schwelle bestanden intraindividuell keine systematischen mit der Größe der Einheiten korrelierten Unterschiede. Die Anwendung eines identischen Kriteriums ist kritisch für die Festlegung des Beginns der *regelmäßigen* Entladung einer motorischen Einheit. Es wäre z.B. denkbar, daß bei nur leicht erkrankten Patienten eine präzisere Abstufung der Kraft durch eine genauere Kontrolle der Entladungsraten möglich wäre. Um die Homogenität der Daten bezüglich dieses Parameters zu überprüfen, wurde die Verteilung der bei der jeweiligen Versuchsperson bestimmten Schwankungsbreite der Entladungsfolge in Abhängigkeit von der Maximalkraft untersucht (Abb. 2).

In der untersuchten Population bestand keine systematische Abhängigkeit der Regelmäßigkeit der Entladungsfolge von der Maximalkraft (Abb. 2a; $r = -0,33$; $p = 0,13$). Die weitergehende Analyse zeigte, daß auch keine Abhängigkeit von der Art der Erkrankung oder der Leitgeschwindigkeit ($r = -0,03$; $p = 0,90$) vorliegt (Abb. 2b). Der bei den Patienten bestimmte Variationskoeffizient der Entladungsraten innerhalb des jeweiligen Analyseintervalls lag mit Werten um 25 % in derselben Größenordnung wie derjenige von zwei Normalpersonen (26 bzw. 28 %), die hier nicht dargestellt sind.

2.2.3 *Statistische Auswertung*

Für die Vergleiche der Meßwerte in den Gruppen A und B wurde der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney angewandt.

**Abb. 2**

Die durchschnittlichen Schwankungen der Entladungsraten nach Erreichen der tonischen Rekrutierungsschwelle wurden ausgedrückt als Variationskoeffizient (Standardabweichung in Prozent der mittleren Entladungsrate) und in *Abb. 2a* für jeden untersuchten Patienten gegen die maximale Willkürkraft sowie in *Abb. 2b* gegen die motorische Ulnaris-Leitgeschwindigkeit (MNLG) aufgetragen. Es besteht keine systematische Abhängigkeit der Entladungsfrequenz-Variabilität von einer dieser Größen, so daß bezüglich der Festlegung der Entladungsraten bei der Rekrutierung von einer homogenen Patienten-Population ausgegangen werden kann.

3 ERGEBNISSE

3.1 Tierexperimentelle Untersuchungen zur Regenerationsfähigkeit bei definierten Neuropathien

3.1.1 *Untersuchungen zur Regenerationsfähigkeit des peripheren Nerven bei axonaler Schädigung*

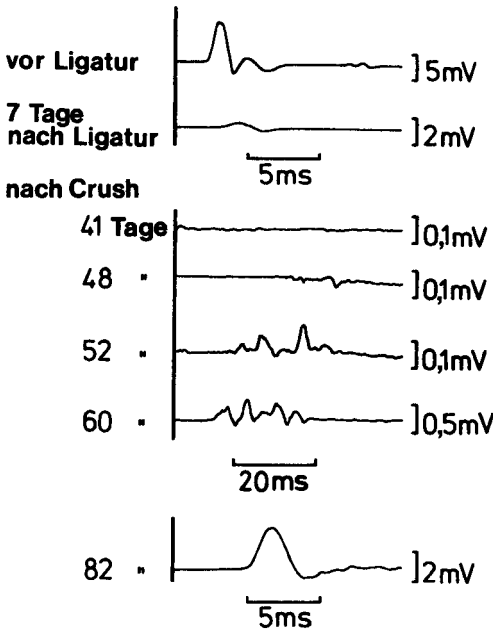
3.1.1.1 Elektrophysiologische Befunde

Vor und nach der Applikation der proximalen Nervenligatur sowie in Abständen von wenigen Tagen, beginnend ca. 4 Wochen nach Crush-Axotomie, wurde das Erstauftreten eines Reinnervationspotentials in den kleinen Fußmuskeln neurographisch kontrolliert. Ein typischer Verlauf der elektrophysiologischen Befunde ist beispielhaft in Abb. 3 illustriert für ein Versuchstier der Gruppe mit stärkerer Konstriktion des Nervus ischiadicus (Gruppe B2).

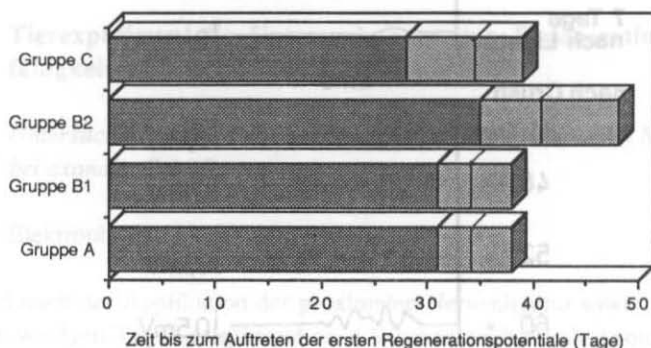
Während in dem in Abb. 3 dargestellten Fall die ersten Reinnervationspotentiale erst am 48. Tag nach Crush abzuleiten waren, war in den meisten Tieren eine Reinnervation der Plantarmuskeln bereits einige Tage früher erkennbar. Abb. 4 gibt einen Überblick über den Zeitpunkt des Auftretens der ersten Reinnervationspotentiale in den einzelnen experimentellen Gruppen.

Der wesentliche Befund ist, daß die Reinnervation in der Gruppe B1 (gekennzeichnet durch eine relativ geringfügige proximale Nervenkonstriktion) keine wesentliche Verzögerung im Vergleich zur Gruppe A (ohne Nervenligatur) erkennen läßt. Die Tiere mit der stärkeren Konstriktion (Gruppe B2) zeigen im Mittel jedoch eine erhebliche Verspätung um 7 Tage (d.h. ca. 21 %). In der Gruppe C (Ligatur entfernt) war hinsichtlich der Regenerationszeiten keine Korrelation zum Ausmaß der konstriktionsbedingten prozentualen Abnahme des Muskelsummenaktionspotentials festzustellen.

Die ersten Reinnervationspotentiale waren generell von niedriger Amplitude (um 10 μ V) und konnten z.T. nur durch elektronische Mittelung der Reizantworten dargestellt werden. Mit zunehmender Zahl reinnervierter Muskelfasern nahm die Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials rasch zu; gleichzeitig kam es zu einer Abnahme der anfänglich erheblichen zeitlichen Dispersion der

**Abb. 3**

Typischer Verlauf der neurographischen Befunde bei Stimulation des Nervus tibialis in Höhe des Sprunggelenkes und Ableitung des evozierten Muskelsummenaktionspotentials von den kleinen Fußmuskeln. In der obersten Zeile normale motorische Antwort vor Ligatur des proximalen Nervus ischiadicus; darunter Muskelsummenaktionspotential 7 Tage nach Ligatur. Unmittelbar nach Crush des Nervus tibialis oberhalb des Sprunggelenkes ist keine Antwort mehr aus den Muskeln ableitbar. Im dargestellten Fall war auch 41 Tage nach Crush noch kein Reinnervationspotential erhältlich. Beginnend mit dem 48. Tag nach Crush tritt ein Reinnervationspotential auf, welches zunächst noch sehr niederamplitudig ist und eine lange distale Latenz aufweist. Im Laufe der folgenden Wochen kommt es zur raschen Zunahme der Amplitude und Abnahme der distalen motorischen Latenz. Noch am 60. Tag nach Crush ist eine deutliche Dispersion des Potentials erkennbar. Bemerkenswert ist, daß die Amplitude im dargestellten Fall am 82. Tag nach Crush deutlich höher ist als vor der Crush-Läsion, das Regenerationsergebnis also besser ist als der Ausgangszustand vor der Crush-Läsion. Im Vergleich zur Potential-Amplitude vor Anlegen der Ligatur beläuft sie sich jedoch nur auf knapp die Hälfte des Ausgangswertes. Die distale Latenz ist noch auf etwa das Doppelte des Normalen verlängert (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1987).

**Abb. 4**

Zeitverlauf der Reinnervation der Fußmuskeln nach Crush-Läsion in Höhe des Sprunggelenkes. Dargestellt sind die Zeiten bis zum Auftreten des ersten Reinnervationspotentials. Der Zeitraum ohne erkennbares Potential ist als dunkler Balken gekennzeichnet. Der heller gezeichnete Anteil beschreibt den Zeitraum, innerhalb dessen sämtliche Tiere einer Gruppe eine Reinnervation zeigten. Der Median jeder Gruppe ist durch senkrechten Strich markiert. Für die Tiere der Gruppe B2 (d.h. die Tiergruppe mit der deutlichsten proximalen Konstriktion des Nerven) sind die Reinnervationszeiten signifikant länger als für die anderen Gruppen, deren Reinnervationszeiten sich nicht signifikant von den Kontrollwerten (Gruppe A) unterscheiden.

Reizantworten und zu einer Reduktion der Latenzen der schnellstleitenden Fasern zu den Fußmuskeln. Die einzelnen Meßwerte sind in der Abb. 5 zusammengefaßt. Für die Gruppe B sind die Verlaufswerte für jedes Tier durch Linien verbunden. Dabei zeigt sich eindeutig, daß die Meßwerte der Tiere der Gruppe B2 (gestrichelte Verbindungslinien) zwar einen ähnlichen Verlauf der Latenzkurven haben, unter Zugrundelegung eines gleichen zeitlichen Reinnervationsintervalles jedoch zu längeren Latenzen hin verschoben sind.

Ein bemerkenswertes Phänomen ergab der individuelle Längsschnitt-Vergleich der Muskelsummenaktionspotential-Amplituden: In dem in Abb. 3 dargestellten Fall betrug z.B. die Potentialamplitude vor dem Nerven-Crush ca. 0,5 mV, während das Regenerationspotential nach 82 Tagen bis auf 3,0 mV anstieg. Bei

den anderen Tieren der Gruppe B2 war dieser Anstieg nicht so eindrucksvoll, jedoch zeigte sich bei mehreren Tieren der Gruppen B2 und C am Ende der Beobachtungszeit der Regeneration eine höhere Muskelsummenaktionspotential-Amplitude als vor der Crush-Läsion. Bei vergleichbarer Schwere der konstriktionsbedingten Nervenschädigung war der Anstieg der Potentialamplituden in Tieren der Gruppe C höher als in denjenigen der Gruppe B2. Auf die zugrundeliegenden Mechanismen dieses Potentialzuwachses über die Amplituden vor der Crush-Läsion hinaus wird später (4.1.3) noch eingegangen werden.

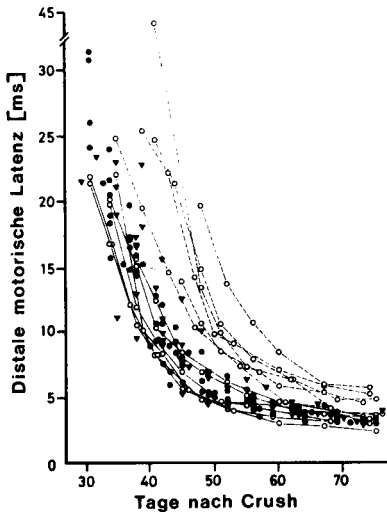


Abb. 5

Verlauf der distalen motorischen Latenzen zu den kleinen Fußmuskeln bei Stimulation ca. 1 cm caudal der Crush-Läsion. Auf der Abszisse ist die Zeit nach Crush-Axotomie in Höhe des Sprunggelenkes aufgetragen. Jede Einzelmessung ist durch einen Datenpunkt repräsentiert (schwarze Punkte für Tiere der Gruppe A (nur Crush); schwarze Dreiecke für Tiere der Gruppe C (Ligatur nach 24 Stunden entfernt)). Die Meßwerte der Gruppe C unterscheiden sich nicht erkennbar von denjenigen der Kontroll-Gruppe A. Die Werte für Tiere der Gruppe B (persistierende Nervenligatur) sind durch offene Kreise gekennzeichnet und verbunden, um den individuellen Verlauf der Meßwerte darzustellen. Meßwerte von Tieren der Gruppe B1 sind mit durchgezogenen Linien verbunden, die der Gruppe B2 mit gestrichelten Linien. Alle Tiere dieser Gruppe mit einem ersten Reinnervationspotential nach dem 38. Tag gehören der Gruppe B2 an, bei der die im Vergleich zur Gruppe B1 stärkere Konstriktion des Nerven vorliegt (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1987).

3.1.1.2 Histologische Befunde

Um zu sichern, daß die Ligaturen über den Beobachtungszeitraum die gewünschte Konstriktion aufrechterhielten, wurde die Nervenquerschnittsfläche im Ligaturbereich bei 11 der 12 Nerven der Gruppe B ausgemessen und mit den entsprechenden Werten auf gleicher Höhe von 4 Nerven der nicht ligierten Kontrollgruppe A verglichen (Abb. 6; Tabelle 2).

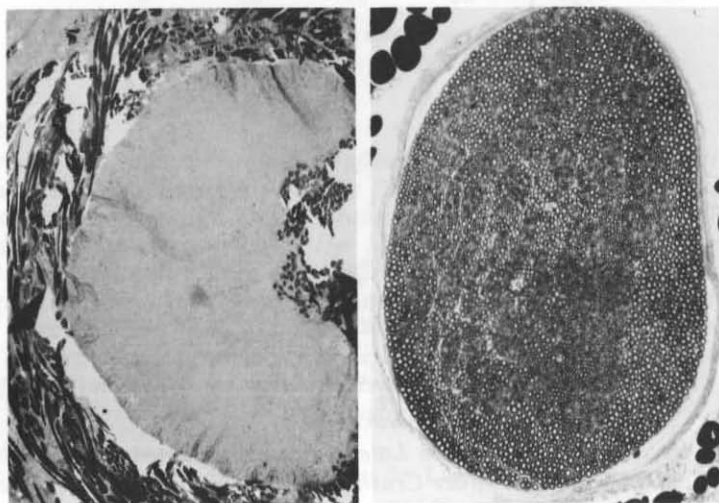


Abb. 6

Typische Querschnittbilder des Tibialis-Anteiles des Nervus ischiadicus in Höhe der Ligatur bei einem Versuchstier der experimentellen Gruppe B1.

Links: Querschnitt eines mit Ligatur versehenen Nerven bei einem Versuchstier der Gruppe B1. Die Seidenfaden-Ligatur umschließt den gesamten Nervus tibialis. Durch die Kompressionswirkung ist eine weitgehende fokale Entmarkung eingetreten. Um die Außenseite der Ligatur sind einige Nervenfasern herumgewachsen. Vergrößerung ca. 120fach.

Rechts: Querschnitt durch den entsprechenden Nervenabschnitt bei einem Kontrolltier (Gruppe A). Vergrößerung ca. 80fach. Die unterschiedliche Vergrößerung war notwendig, um den Gesamtnerven darstellen zu können.

Tabelle 2

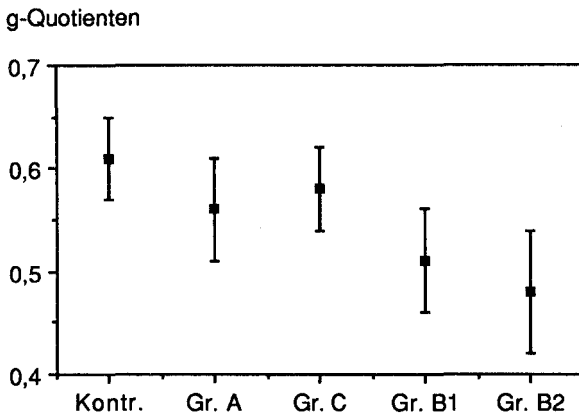
Querschnittsflächen des Nervus tibialis in Höhe der Ligaturstelle

Gruppe	Zahl der Nerven	Querschnittsfläche (mm ³)	
		Mittelwert	Bereich
A (ohne Lig.)	4	0,81	0,76 - 0,93
B (mit Lig.)			
B1	6	0,56	0,48 - 0,79
B2	5	0,46	0,41 - 0,52

Nerven der Gruppe A stellen in diesem Zusammenhang eine bessere Vergleichsgrundlage dar als die nicht operierten Seiten der Tiere der Gruppe B, da infolge des Nervencrushes retrograde Veränderungen eintreten, die sich in den Tieren der Gruppe B der konstriktionsbedingten Verminderung der Querschnittsfläche überlagern, auf den nicht operierten Kontrollseiten aber nicht erkennbar sind: Die Messungen zeigten, daß die Nervenquerschnittsfläche in den nur mit Crush versehenen Nerven (Gruppe A) tatsächlich um durchschnittlich etwa 20 % niedriger lag als auf der nicht operierten Kontrollseite. Bei den Tieren mit Konstriktion war aber eine Verminderung der Querschnittsfläche um etwa 50 % festzustellen, wobei erwartungsgemäß die Werte der Gruppe B1 eine geringere Einengung zeigten als diejenigen der Gruppe B2.

Mittels der Gegenüberstellung der in Höhe der Unterschenkelmitte, d.h. ca. 2 cm proximal der Crush-Stelle, gemessenen g-Quotienten wurde das Ausmaß der axonalen Atrophie im Vergleich zu 21 Kontrollnerven erfaßt (Abb. 7). Es zeigten sich nur geringfügige retrograde Veränderungen (bis -8 %) proximal des Nervencrushes in den nicht ligierten Nerven (Gruppe A) und in denjenigen Nerven, die nur eine 24-stündige Konstriktion erhielten (Gruppe C). In der Gruppe B1 ergab sich hingegen eine Reduktion des g-Quotienten um 16 %, in der Gruppe mit der stärkeren Konstriktion (B2) sogar um 21 %.

Die Ausbeute bei der Untersuchung der vom Nervenabschnitt proximal der Crush-Läsion gewonnenen Zupfpräparate war wegen der geringen Zahl der überlebenden Fasern sehr gering und nicht ausreichend für einen statistischen Vergleich, zeigte aber in den ligierten Nerven im Mittel eine Abnahme des

**Abb. 7**

G-Quotienten (=Verhältnis äußerer Faserdurchmesser/Axondurchmesser) für Nervenfasern mit äußeren Durchmessern zwischen 7 und 11 μm , errechnet aus dem morphometrischen Daten von Querschnitten des Nervus tibialis. Die Kontroll-Daten basieren auf der Auswertung von 3245 Nervenfasern von 21 Nerven ohne Ligatur und ohne Crush-Axotomie. Die entsprechenden Zahlen für die experimentellen Nerven sind: Gruppe A 693 Fasern, 4 Tiere; Gruppe C 307 Fasern, 5 Tiere; Gruppe B1 288 Fasern, 6 Tiere und Gruppe B2 267 Fasern, 6 Tiere. Die Werte der Gruppen C und B1 unterscheiden sich signifikant ($t = 17,7$; $p < 0,001$) voneinander, ebenso diejenigen der Gruppen B1 und B2 ($t = 6,37$; $p < 0,001$).

äußeren Durchmessers und in der lichtmikroskopischen Übersicht Unregelmäßigkeiten der äußeren Form mit gelegentlichen paranodalen Demyelinisierungen. Nur sehr vereinzelt waren diese Veränderungen auch in Fasern nachweisbar, die keine proximale Ligatur, sondern lediglich einen distalen Crush erhalten hatten.

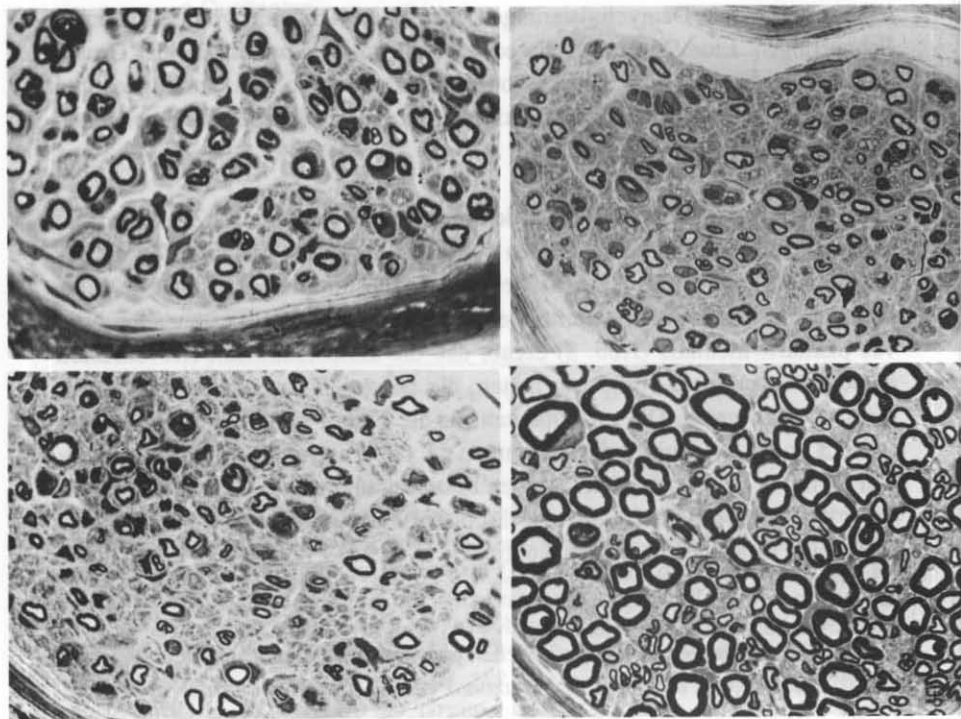
Zusätzlich zu den oben beschriebenen Tieren wurden bei zwei Tieren, je einem mit mäßiger (58 % Reduktion des Muskelsummenaktionspotentials) bzw. ausgeprägter (91 % Reduktion) proximaler Konstriktion ebenfalls ca. 1 Woche nach der Ligatur eine Crush-Läsion appliziert; 7 bzw. 10 Tage danach wurden

die Tibialis-Nerven proximal des Crushes in Zupfpräparationen und Querschnitten untersucht. Dabei fanden sich nur bei weniger als 10 % der Fasern leichte paranodale Demyelinisierungen über einen Abschnitt von ein bis zwei Schnürringen. Eine Degeneration vom *dying-back*-Typ proximal einer Crush-Läsion, wie sie über eine Strecke von 2 Internodien von Morgan-Hughes und Mitarb. (1974) bei Akrylamid-induzierter axonaler Neuropathie beobachtet wurde, war hier nicht festzustellen.

Auch die regenerierten Fasern wurden histologisch untersucht. Zupfpräparate dieser Nervenfasernabschnitte zeigten bei allen Gruppen gleichermaßen die für regenerierte Fasern charakteristischen verkürzten Internodallängen. Die Morphometrie der Nervenquerschnitte des nur aus Regeneraten bestehenden Nervus plantaris medialis (Abb. 8) ergab, daß die kaliberstärksten Nervenfasern äussere Durchmesser von 7 μm hatten, die normalen Faserstärken also noch nicht erreicht waren. Die g-Quotienten für die Fasern mit Durchmessern zwischen 3 und 7 μm wurden für zusammen ca. 600 Fasern von je 2 repräsentativen Tieren der verschiedenen Gruppen bestimmt und zeigte (Abb. 9) selbst für Tiere der Gruppe B (beide aus der Gruppe B2 d.h. mit der engsten Konstriktion) keine Unterschiede zu den Kontrollen.

3.1.2 Auswirkungen einer zusätzlichen primär demyelinisierenden Schädigung auf die Trophik axonal geschädigter Nervenfasern

Nachdem sich in den obigen Untersuchungen bestätigt hatte, daß eine schwerwiegende axonale Atrophie mit einer Verzögerung der Regeneration der Nervenfasern einhergeht, war die nachfolgend untersuchte Frage, inwieweit eine axonale Atrophie den peripheren Nerven auch gegenüber einem primär demyelinisierenden Agens empfindlicher macht. Dazu wurde die Auswirkung einer Diphtherie-Toxin-bedingten Demyelinisierung auf die sekundäre Entmarkung im Gefolge der konstriktionsbedingten axonalen Atrophie am Nervus ischiadicus des Meerschweinchens untersucht.

**Abb. 8**

Querschnittbilder des Nervus plantaris medialis, Vergrößerung jeweils ca. 750fach. Dargestellt ist der regenerierte Nerv von einem Tier der Gruppen A, B1 und B2 (Gruppe A links oben, Gruppe B1 rechts oben, Gruppe B2 links unten) und zum Vergleich der nicht durch Crush lädierte Nerv der Kontrollseite des Tieres der Gruppe B2. Bis zum Zeitpunkt der Beendigung des Experimentes (70 bis 75 Tage nach Crush-Läsion) hatte kein regenerierter Nerv die Faserdichte des Kontrollnerven erreicht. Die größten äußeren Durchmesser lagen in den regenerierten Nerven aller Gruppen bei 7 μm . Die geringste Zahl regenerierter Nervenfasern fand sich in den mit der engsten Ligatur versehenen Nerven der Gruppe B2. In der Gruppe mit Ligatur wiesen die regenerierten Nervenfasern jedoch anhand der g-Quotienten keine signifikante axonale Atrophie im Vergleich zur Gruppe ohne Ligatur auf (vgl. Abb. 9).

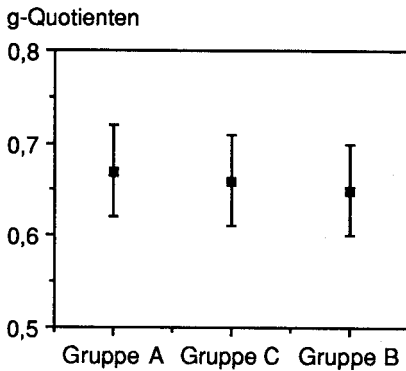


Abb. 9

G-Quotienten in den regenerierten Nervenabschnitten (Nervus plantaris medialis), errechnet aus den morphometrischen Daten der Nerven von je 2 Tieren der Gruppen A (598 Nervenfasern mit einem äußeren Durchmesser zwischen 3 und 7 μm), C (631 Fasern) und B2 (672 Fasern). Trotz der ausgeprägten proximalen Nervenkonstriktion in den Tieren der Gruppe B2 unterscheiden sich die g-Quotienten nicht signifikant ($t = 1,59$; $p > 0,1$) von denjenigen der nicht-ligierten Nerven der Tiergruppe A.

3.1.2.1 Elektrophysiologische Befunde

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an 20 Tieren, bei denen die Muskelsummenaktionspotentialamplitude der Fußmuskeln eine Woche nach proximaler Ligatur des Nerven um über 50 % reduziert war, so daß nach den früheren Befunden (3.1.1.2) von einer axonalen Atrophie in den überlebenden Axonen ausgegangen werden konnte. Sieben der 20 Tiere (die mittlere Reduktion des Muskelsummenaktionspotentials in dieser Gruppe war 70 %) erhielten die Diphtherietoxin-Injektion zwischen 2 und 5 Wochen nach der Operation, so daß 13 Kontroll-Tiere mit einer Ligatur verblieben, die kein Diphtherietoxin erhielten; hier betrug die ligaturbedingte mittlere Reduktion des Muskelsummenaktionspotentials 78 %. Drei weitere Tiere hatten Diphtherietoxin 1 Woche vor der Operation erhalten; in dieser Gruppe betrug die mittlere Reduktion des Muskelsummenaktionspotentials 81 %. Akzeptiert man die verbleibende

Höhe des Muskelsummenaktionspotentials als grobes Maß für das Ausmaß der Konstriktion des Nerven, bestand also zwischen den Gruppen mit Diphtherietoxin-Gabe und der Kontrollgruppe ohne diese Behandlung eine vergleichbare axonale Schädigung. Abb. 10 zeigt den Effekt der Nervenkonstriktion allein (Kontrollgruppe) und im Vergleich dazu den Verlauf der Nervenleitgeschwindigkeiten bei Tieren mit Diphtherietoxin-Gabe, jeweils für die Ligatur-Seite und die nicht ligierte Seite.

Die Nervenleitgeschwindigkeiten gingen in der nur ligierten Kontrollgruppe ohne Diphtherietoxin-Injektion nach 2 Wochen von durchschnittlich 40,7 auf 31,3 m/s zurück. In den mit Diphtherietoxin behandelten Tieren fielen die Leitgeschwindigkeiten ca. 2 Wochen nach Injektion mit 27,3 m/s noch unter diesen Wert, und zwar unabhängig davon, ob Diphtherietoxin vor oder nach der Ligatur verabreicht wurde. Die nicht operierte Seite der 10 Tiere, die Diphtherietoxin erhielten, zeigte zwar in 7 von ihnen zwischen der 2. und 8. Woche nach der Injektion einen leichten Rückgang der Nervenleitgeschwindigkeit, jedoch waren in 3 Tieren keine Abweichungen von den Werten der Kontrollgruppe ohne Diphtherietoxin zu verzeichnen. Im Gruppenmittel unterschieden sich damit die Werte der nicht operierten Seite in der Diphtherietoxin-Gruppe statistisch nicht signifikant von denjenigen der Kontrollgruppe.

Da eine Demyelinisierung von einzelnen Nervenfasern zu einer Aufsplitterung des Muskelsummenaktionspotentials führt, war es hinsichtlich der vermuteten demyelinisierenden Schädigung von besonderem Interesse, die Nervenleitgeschwindigkeit von verspäteten Potentialkomponenten zu untersuchen. Durch schwelennahe Reizung gelang es in einer Reihe von Fällen, die Leitgeschwindigkeiten einzelner langsam leitender Einheiten gezielt zu bestimmen. Der Vergleich der Nervenleitgeschwindigkeiten der schnellstleitenden und späten Einzelpotentiale im Zeitraum zwischen 1 und 8 Wochen nach Crush-Läsion ergab, daß die späten Einheiten auf den ligierten Seiten in der mit Diphtherietoxin behandelten Gruppe gegenüber den schnellstleitenden Einheiten im Mittel um 37 % (15,1 gegenüber 24,1 m/s), in der Kontrollgruppe jedoch nur um 22 % (24,2 gegenüber 31,2 m/s) verlangsamt waren.

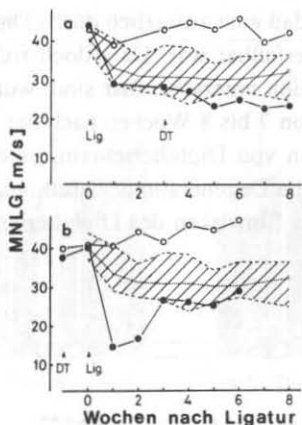


Abb. 10

Auswirkungen der proximalen Nervenligatur des Nervus ischiadicus (Lig.) und der Gabe von Diphtherietoxin (DT) auf die motorische Nervenleitgeschwindigkeit (MNLG) des Nervus tibialis. Beispielhaft dargestellt ist jeweils der Verlauf der MNLG für die ligierte Seite (schwarze Punkte) und die kontralaterale nicht-ligierte Seite (offene Kreise) je eines Tieres. Die schraffierte Fläche kennzeichnet den Bereich der Meßwerte (Mittelwert (= gepunktete Linie) \pm Standardabweichung) in der gesamten Tiergruppe mit Ligatur, aber ohne DT (modifiziert nach Baba und Mitarb., 1984).

a: Nach Anlegen der Ligatur fällt die MNLG auf der entsprechenden Seite (wegen der bevorzugten Ausschaltung der dicksten und damit schnellstleitenden Fasern, s. Diskussion) um etwa 13 m/s ab. Die zusätzliche Gabe von DT 3 Wochen nach Ligatur führt zu einer allenfalls geringfügigen weiteren Abnahme der MNLG, während auf der nicht ligierten Seite keine Reduktion der MNLG festzustellen ist.

b: Auch bei diesem Tier, welches DT eine Woche vor der Ligatur erhielt, reduziert sich die MNLG nur auf der Seite der Ligatur, während die nicht-ligierte Seite keine neurographischen Hinweise auf eine Entmarkung erkennen läßt.

3.1.2.2 Histologische Befunde

Die histologischen Untersuchungen bezüglich des zusätzlichen Diphtherietoxin-Effektes waren durch die Tatsache erschwert, daß im distalen Nervenabschnitt

bereits durch die Ligatur ein beträchtliches Ausmaß an Wallerscher Degeneration erzeugt worden war, so daß eine zusätzlich durch Diphtherietoxin bedingte Degeneration nicht separat erfaßbar war. Da jedoch frühe und späte Stadien einer Wallerschen Degeneration unterscheidbar sind, wurde der Nerv bei zwei Tieren zu einem Zeitpunkt von 7 bis 8 Wochen nach der Ligatur, entsprechend 3 Wochen nach der Injektion von Diphtherietoxin, untersucht: dabei zeigten sich nur sehr vereinzelt frische Degenerationsphasen, von denen angenommen werden kann, daß sie auf das Einwirken des Diphtherietoxins zurückzuführen sind.

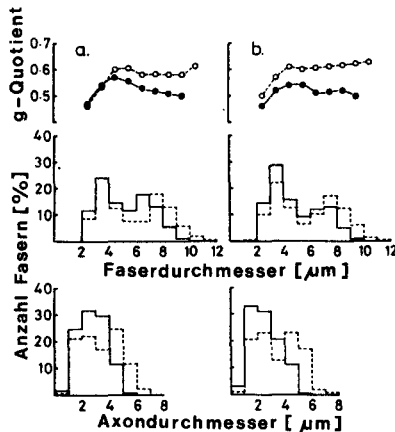


Abb. 11

Größenverteilung der Nervenfasern anhand ihrer äußeren und axonalen Durchmesser mit den zugehörigen g-Quotienten. Ausgewertet wurden jeweils ca. 500 Fasern. Die Werte für die ligierten Seiten sind durch ausgezogene Linien, die der Kontrollseiten durch unterbrochene Linien gekennzeichnet. Bei den g-Quotienten sind die Werte für die ligierten Seiten durch schwarze Punkte dargestellt, diejenigen für die Kontrollseiten durch offene Kreise (modifiziert nach Baba und Mitarb., 1984).

In a sind die Befunde für ein Tier mit einseitiger proximaler Nervenligatur, in b für ein Tier gezeigt, welches zusätzlich eine Injektion von Diphtherietoxin erhielt. In beiden Fällen ergibt sich eine deutliche Abnahme der äußeren und axonalen Durchmesser sowie der g-Quotienten als Ausdruck der axonalen Atrophie.

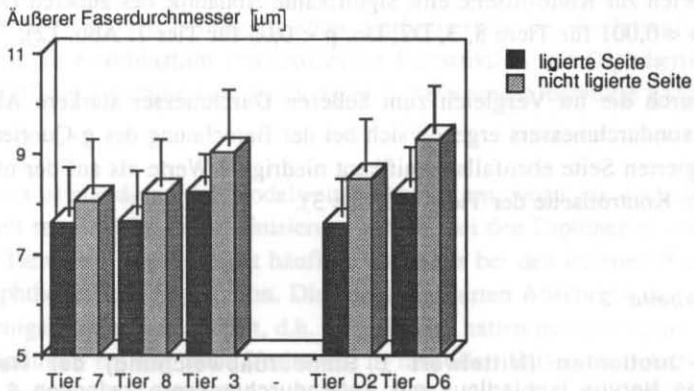


Abb. 12

Gegenüberstellung der äußeren Faserdurchmesser von morphometrierten Nervenfasern mit Internodallängen zwischen 700 und 1000 µm auf den proximal ligierten und den nicht-ligierten Kontrollseiten. Für jeden Nerven wurden zwischen 41 und 60 Internodien vermessen. Die Seitenunterschiede bei den nicht der Diphtherietoxin-Wirkung ausgesetzten Tiere 7, 8 und 3 sind geringfügig kleiner als die Seitenunterschiede bei den Tieren D2 und D6, die Diphtherietoxin-Injektionen erhalten hatten ($p < 0,05$ für Tier 7, sonst $p < 0,001$).

Bei Normaltieren besteht zwischen dem Faserquerschnitt und der Internodallänge eine signifikante lineare Beziehung (Cragg und Thomas, 1964); deshalb wurde die Internodallänge als Vergleichsbasis für die Erfassung einer eventuellen axonalen Atrophie gewählt. Die morphometrische Aufarbeitung der Nervenquerschnitte aus einem Abschnitt zwischen 3 bis 5 cm distal der Ligatur zeigte bei den 5 morphometrierten Tieren, daß in erster Linie die kaliberstärksten Fasern von der ligaturinduzierten Wallersche Degeneration betroffen waren. Die Darstellung von 2 typischen Tieren beider Gruppen (Abb. 11) läßt in erster Annäherung eine Verschiebung des Faserspektrums durch die proximale Ligatur um etwa 1 µm zu den kleineren Durchmessern hin erkennen. Da unterhalb von ca. 2 µm Durchmesser keine bemerkten Fasern vorkommen, vergrößert sich der relative Anteil der Fasern mit Durchmessern zwischen 2 und 6 bzw. 7 µm. Entsprechend zeigen die morphometrierten Nervenfasern

mit jeweils vergleichbarer Internodallänge auf den ligierten Seiten im Vergleich zur Kontrollseite eine signifikante Abnahme des äußeren Durchmessers ($p < 0,001$ für Tiere 8, 3, D2, D6; $p < 0,05$ für Tier 7; Abb. 12).

Durch die im Vergleich zum äußeren Durchmesser stärkere Abnahme des Axondurchmessers ergeben sich bei der Berechnung des g-Quotienten auf der ligierten Seite ebenfalls signifikant niedrigere Werte als auf der nicht operierten Kontrollseite der Tiere (Tabelle 3).

Tabelle 3

G-Quotienten (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Nervenfasern des Nervus ischiadicus mit Außendurchmessern zwischen 4 und 9 μm , bestimmt von Querschnitten distal der Ligatur bzw. kontralateral auf gleicher Höhe von je zwei Tieren ohne bzw. mit Diphtherietoxin-Gabe

	Zahl der Nervenfasern	g-Quotient
ohne Diphtherietoxin		
ligierte Seite	551	0,534 \pm 0,078
kontralateral	603	0,595 \pm 0,056
mit Diphtherietoxin		
ligierte Seite	584	0,548 \pm 0,074
kontralateral	685	0,595 \pm 0,060

Unterschiede zwischen der ligierten Seite und der kontralateralen Kontrollseite jeweils signifikant ($p < 0,0001$; t-Test)

In den Zupfpräparaten waren demyelinisierte Nervenfaserschnitte bei den nur ligierten Nerven sehr selten zu finden, jedoch häufig bei den Tieren, die außerdem Diphtherietoxin erhalten hatten. Im Anfangsstadium der Demyelinisierung (beurteilt bei 4 Tieren zwischen 16 und 25 Tagen nach Gabe des Diphtherietoxins) fielen lediglich Verbreiterungen des Nodalspaltes i.S. der paranodalen Demyelinisierung auf, während bei 4 Tieren, deren Nerven 46 bis 62 Tage nach Applikation des Toxins untersucht wurden, vor allem segmentale Demyelinisierungen auftraten. Die quantitative Analyse zeigt, daß auf den nicht

operierten Seiten kaum Nodalweiten über 5 μm vorkamen, Diphtherietoxin allein in einzelnen Fasern bereits zu einer Verbreiterung der Nodalregion führte und erst die Kombination von proximaler Konstriktion und Diphtherietoxin eine deutliche Zunahme von paranodalen Erweiterungen bewirkte (Abb. 13).

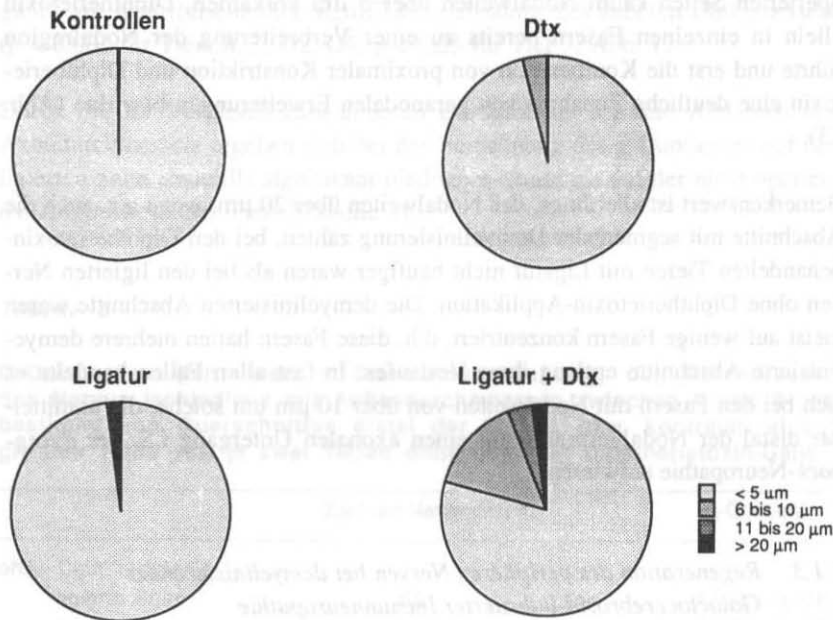
Bemerkenswert ist allerdings, daß Nodalweiten über 20 μm , wozu u.a. auch die Abschnitte mit segmentaler Demyelinisierung zählen, bei den Diphtherietoxin-behandelten Tieren mit Ligatur nicht häufiger waren als bei den ligierten Nerven ohne Diphtherietoxin-Applikation. Die demyelinisierten Abschnitte waren meist auf wenige Fasern konzentriert, d.h. diese Fasern hatten mehrere demyelinisierte Abschnitte entlang ihres Verlaufes. In fast allen Fällen handelte es sich bei den Fasern mit Nodalweiten von über 10 μm um solche, die unmittelbar distal der Nodalverbreiterung einen axonalen Untergang i.S. der *dying-back*-Neuropathie aufwiesen.

3.1.3 *Regeneration des peripheren Nerven bei demyelinisierender Galactocerebrosid-induzierter Immunneuropathie*

Nachdem in der ersten Untersuchungsreihe (3.1.1) unter bestimmten Bedingungen eine Beeinträchtigung der Nervenregeneration axonal geschädigter Nervenfasern festgestellt worden war, hatten die Experimente der zweiten Serie (3.1.2) gezeigt, daß ein primär demyelinisierendes Agens additiv auf die durch axonale Atrophie induzierte sekundäre Myelinschädigung wirkt, selbst wenn die primär induzierte Demyelinisierung selbst von nur subklinischer Schwere ist. Die folgenden Experimente dienten dazu, die Regenerationsfähigkeit der Nervenfasern unter den Bedingungen der experimentellen Demyelinisierung zu untersuchen, *ohne* zuvor eine axonale Schädigung gesetzt zu haben.

3.1.3.1 Zeitverlauf der Neuropathie

Der Verlauf der Galactocerebrosid-induzierten demyelinisierenden Immunneuropathie ist gekennzeichnet durch eine zeitliche Dissoziation zwischen dem Auftreten der höchsten Antikörpertiter und dem ca. 6 bis 8 Wochen späteren

**Abb. 13**

Auswirkungen einer proximalen Ischiadicus-Nervenligatur, der systemischen Gabe von Diphtherietoxin (Dtx) und der Kombination beider Läsionen auf die Nodalweiten in Zupfpräparaten des Nervus tibialis. Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil der Nodalregionen mit der angegebenen Weite. Vermessen wurden insgesamt 305 Knoten der Kontrollnerven, 357 der nur ligierten Nerven (3 Tiere), 578 der Dtx-exponierten Nerven und 1006 der Nerven mit Dtx und Ligatur (4 Tiere). Die Weitung der Nodalregion ist Ausdruck der Retraktion der Schwann-Zellen im Beginn einer Demyelinisierung. Die Gabe von Diphtherietoxin in einer Konzentration, die selbst kaum eine merkliche Demyelinisierung bewirkt, verursacht bei Nerven mit einer ligaturinduzierten axonalen Atrophie, die ihrerseits ebenfalls nur Anlaß zu einer spärlichen sekundären Demyelinisierung bietet, eine Potenzierung des Gesamtausmaßes der Demyelinisierung mit zahlreichen deutlich erweiterten Nodalregionen.

Einsetzen der ersten klinischen Krankheitssymptome (Abb. 14), die dann für ca. 4 Wochen bestehen und allmählich abklingen. Regelmäßige Verlaufskontrollen zeigten jedoch beträchtliche Titer noch gegen Ende der Experimente.

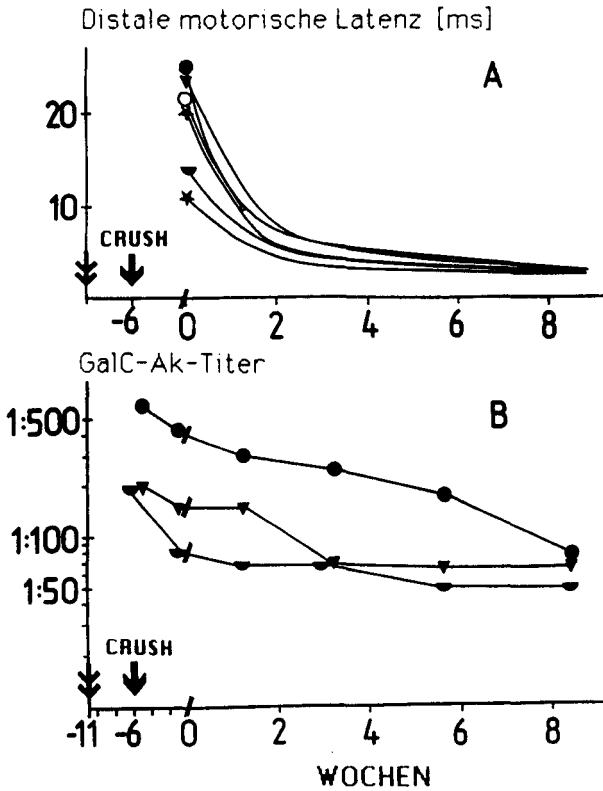


Abb. 14

Zeitverlauf der Reinnervation der kleinen Fußmuskeln bei Galactocerebrosid (GalC)-induzierter experimentell-allergischer Neuritis. Der Zeitpunkt des Erstauftretens der Reinnervationspotentiale und der weitere Zeitverlauf der Regeneration, hier (A) dargestellt durch den Verlauf der distalen motorischen Latenzen zu den kleinen Fußmuskeln, unterscheiden sich nicht signifikant von demjenigen in gesunden Tieren (vgl. Abb. 5). Der Titerverlauf der Anti-GalC-Antikörper (B) weist die höchsten Werte zum Zeitpunkt der Applikation der Crush-Läsion aus; hohe Titer bestehen jedoch auch noch während des Auftretens der ersten Reinnervationspotentiale und in den folgenden Wochen, ohne daß dadurch das Regenerationsergebnis beeinträchtigt wird (nach Reiners und Mitarb., 1986).

3.1.3.2 Elektrophysiologische Befunde

Ähnlich den Befunden im früheren Regenerations-Experiment an Tieren gleicher Spezies (s. 3.1.1.1, Abb. 4) waren die ersten Reinnervationspotentiale von den kleinen Fußmuskeln ca. 6 Wochen nach der Crush-Läsion abzuleiten. Der weitere Regenerationsverlauf zeigte dieselbe Kinetik mit zunächst rascher, dann abflachender Abnahme der distalen motorischen Latenzen in den neuropathischen Tieren wie in den Kontrollen; beide Gruppen unterschieden sich statistisch nicht ($p < 0,05$) von den o.g. früheren Befunden in Kontrolltieren.

3.1.3.3 Histologische Befunde

Trotz dieser unauffälligen elektrophysiologischen Befunde in den distalen Nervenabschnitten waren im Wurzelbereich und der Cauda equina deutliche Zeichen der Neuropathie mit vor allem perivenös gelegenen Demyelinisierungsherden und Makrophageninvasion erkennbar. Lymphozytäre Infiltrate traten nicht auf. Bei allen Tieren mit Galactocerebrosid-Immunsierung waren ca. 40 bis 50 % der Fasern in den Wurzelabschnitten von der Neuropathie betroffen (Abb. 15).

In den regenerierten Nervenabschnitte ergab die histologische Untersuchung wie die neurophysiologischen Befunde hingegen keine Differenzen zwischen Neuropathie- und Kontrollgruppe. Bei allen Tieren fanden sich zum größten Teil bereits kaliberentsprechend myelinisierte Fasern neben frischen Regeneratgruppen (Abb. 16). Es gab keinerlei Hinweis auf pathologische Veränderungen des neugebildeten Myelins.

Die tierexperimentellen Befunde lassen somit zusammenfassend den Schluß zu, daß nur eine *schwere* axonale Läsion die Regeneration nach Crush-Läsion behindern kann. Eine primäre Demyelinisierung verdeutlicht zwar die geringfügige infolge axonaler Atrophie eingetretene sekundäre Demyelinisierung, führt jedoch selbst nicht zu einer Erschwerung der Regeneration.

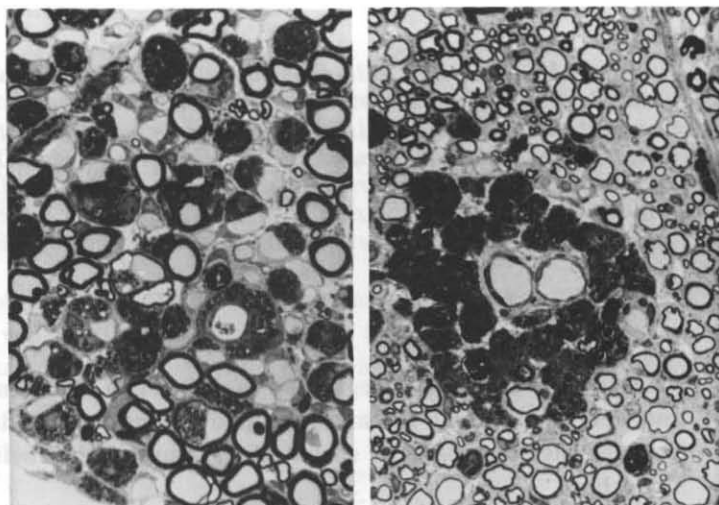


Abb. 15

Querschnitte durch die Wurzel S1 eines an Galactocerebrosid-induzierter experimentell-allergischer Neuritis erkrankten Kaninchens (durch schwarzen Punkt gekennzeichnetes Tier in der Abb. 14); Vergrößerung links ca. 500fach, rechts ca. 400fach. Weitere Erläuterungen im Text.

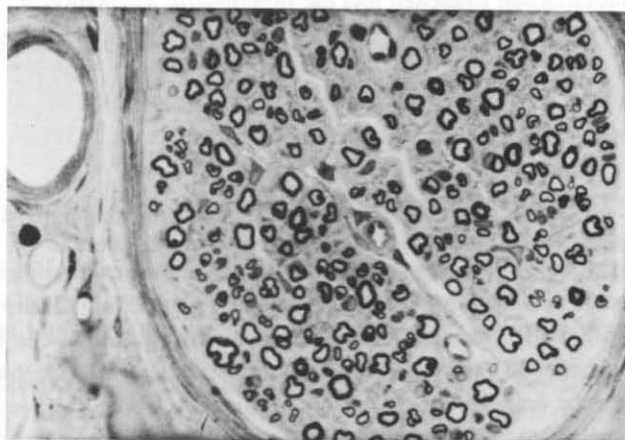


Abb. 16

Legende siehe nächste Seite.

zu Abb. 16

Querschnitt durch den distal der Crush-Axotomie regenerierten Abschnitt des Nervus tibialis des Tieres, dessen Wurzelbereich in Abb. 15 dargestellt ist. Im Gegensatz zum dortigen Befund sind im Nervus tibialis keine wesentlichen pathologischen Veränderungen, insbesondere keine Hinweise auf eine Demyelinisierung erkennbar. Die regenerierten Fasern sind in einer ihrem Durchmesser entsprechenden Weise myelinisiert. Lediglich an einzelnen Stellen fanden sich (hier nicht dargestellte) Myelin-Abräumprodukte; Vergrößerung ca. 400fach.

3.2 Unterschiede in der Strategie der funktionellen Kompensation der Muskelkraft bei axonalen und demyelinisierenden Neuropathien am Beispiel chronischer Neuropathien beim Menschen

Im ersten Teil dieser Untersuchung (3.2.1) wurde versucht, durch den Vergleich der elektrischen und kontraktiven Eigenschaften des Muskels Aufschluß über seine Funktionsweise bei Neuropathien zu erlangen, wobei das besondere Augenmerk der Frage galt, ob eine veränderte Funktionsweise für den jeweiligen Neuropathietyp spezifisch sind. Der zweite Teil (3.2.2) befaßt sich mit den Konsequenzen der aufgezeigten Veränderungen für die Ansteuerung der einzelnen motorischen Einheiten und die funktionelle Adaptation zur Kompensation des Neuropathie-bedingten Defizits im Kraftausgang des Muskels.

3.2.1 Vergleich der globalen Muskeleigenschaften

3.2.1.1 Abschätzung der aktivierbaren Muskelmasse

Unabhängig vom Typ der konstituierenden Muskelfasern kann die Kontraktionskraft eines gesunden Muskels anhand seiner Querschnittsfläche geschätzt werden (Close 1972). In pathologisch verändertem Muskelgewebe ist jedoch damit zu rechnen, daß der Muskel eine abnorme Menge von Bindegewebe bzw. Ersatzfettgewebe enthält. Für die jetzige Studie bei Neuropathien war es deshalb erforderlich, nach anderen Meßgrößen zur Beschreibung der funktionsfähigen Muskelmasse zu suchen. Auf mechanischer Basis bietet sich an, die bei einer Einzelzuckung des vollständig elektrisch erregten Muskels erzielte Kraft

bzw. die maximale Willkürkraft als Vergleichsgrundlagen heranzuziehen. Da zumindest für eine einzelne Muskelfaser die Amplitude des Aktionspotentials mit der Muskelfaserquerschnittsfläche linear korreliert (Håkansson 1957), wurde ferner die Amplitude des durch Oberflächenableitung gemessenen Muskelsummenaktionspotentials bestimmt und mit den mechanischen Meßgrößen verglichen (Abb. 17a und b).

Sowohl der Vergleich der Einzelzuckungs-Kraft ($r = 0,723$, $p < 0,005$; Abb. 17a) wie auch der Maximalkraft ($r = 0,893$, $p < 0,001$; Abb. 17b) mit dem Muskelsummenaktionspotential ergab eine jeweils lineare und signifikante Kor-

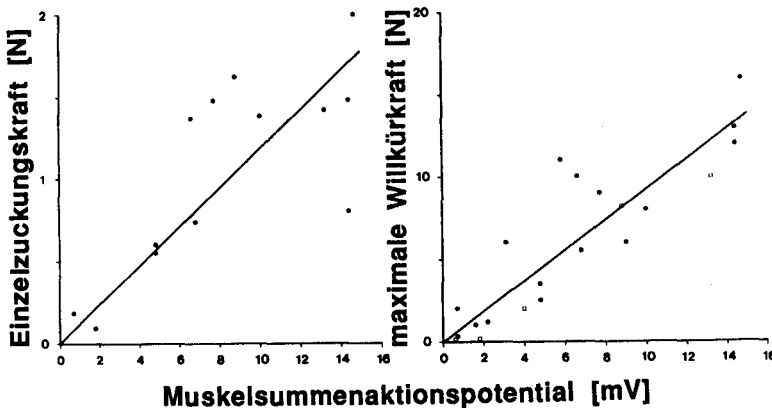


Abb. 17

Vergleich zwischen mechanischen Eigenschaften des *Musculus interosseus dorsalis I* und dem "elektrischen" Äquivalent, dem Muskelsummenaktionspotential. Die Korrelationen des Muskelsummenaktionspotentials mit der Einzelzuckungs-Kraft (a) als auch mit der maximalen Willkürkraft (b) sind linear und statistisch signifikant (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1989).

Aus der Abb. 17b läßt sich das Ausmaß der Fähigkeit des Muskels ableiten, aus seiner nach der Potentialamplitude geschätzten Größe Kraft zu generieren. Vier der 5 Patienten mit den langsamsten motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus ulnaris (gekennzeichnet durch offene Quadrate) haben eine unterdurchschnittliche elektromechanische Effizienz.

relation. Obwohl bei dieser Art der Darstellung schwierig zu erkennen, stellte sich bei näherer Analyse heraus, daß in der Abb. 17b die Datenpunkte von Patienten mit sehr langsamen Nervenleitgeschwindigkeiten vorwiegend unterhalb der Regressionsgeraden angesiedelt sind. Dies ist ein erster Hinweis auf den später (3.2.1.2) diskutierten Zusammenhang zwischen der Nervenleitgeschwindigkeit und der Fähigkeit des Muskels, aus seiner nach der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials geschätzten Masse Kraft zu generieren.

Der tetanische Hub eines Muskels ist ein Maß für den zusätzlichen Kraftgewinn, den ein Muskel durch Erhöhung der Entladungsrate der Motoneurone erzielen kann. Er wird üblicherweise bestimmt durch den Vergleich der Kraft einer Einzelzuckung mit derjenigen Kraft, die durch hochfrequente elektrische Stimulation des Muskels (meist 50 bis 100 Reize/sec) erzielbar ist. Die hochfrequente Serienreizung ist jedoch schmerzhaft und wurde von den meisten Probanden nicht toleriert, so daß wir ersatzweise die maximale Willkürkraft zur Bestimmung des tetanischen Hubes herangezogen haben. Diese Berechnung konnte jedoch nur für diejenigen Patienten durchgeführt werden, bei denen die Einzelzuckungs-Kraft bestimmbar war. Die Beziehung zwischen diesen beiden Schlüssel-Kenngrößen der muskulären Kraftproduktion ist linear und hochsignifikant (Abb. 18; $r = 0,86$, $p < 0,001$).

Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt 7,2 und gibt den tetanischen Hub an. Da der tetanische Kraftgewinn durch Fibrosierungsvorgänge beeinflußt sein könnte und damit u.a. von dem Ausmaß der Muskelatrophie abhinge, wurde auch geprüft, ob der Quotient "maximale Willkürkraft/Kraft der Einzelzuckung" in Beziehung steht zur Höhe des zugehörigen Muskelsummenaktionspotentials. Diese Korrelation war statistisch nicht signifikant ($r = 0,41$; $p = 0,16$). Es bestanden auch keine konsistenten Differenzen der Quotienten für die jeweiligen Krankheitsgruppen.

3.2.1.2 Beziehung zwischen der Größe der motorischen Einheit, der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit und der funktionellen Kompensation

Bereits aus der Abb. 17b war ersichtlich, daß die Effizienz der Kraftgenerierung bei Patienten mit stark verlangsamter motorischer Nervenleitgeschwindigkeit reduziert ist. Dieser Frage wurde gezielt nachgegangen, indem das

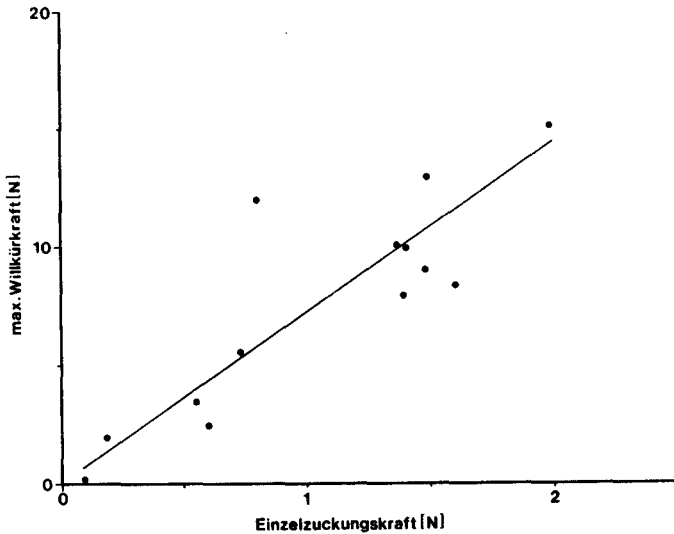


Abb. 18

Korrelation zwischen der maximalen Willkürkraft und der Einzelzuckungskraft des Musculus interosseus dorsalis I bei 13 Patienten mit chronischen Neuropathien unterschiedlicher Ätiologie. Die Beziehung ist linear und signifikant und ergibt keine konsistenten Unterschiede zwischen den einzelnen ätiologischen Gruppen.

Verhältnis zwischen maximaler Willkürkraft und Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials in Beziehung zur motorischen Nervenleitgeschwindigkeit gesetzt wurde (Abb. 19).

Obwohl die Quotienten im Bereich der höheren Leitgeschwindigkeiten erheblich schwanken, besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,48$; $p < 0,03$), die den Eindruck einer verringerten mechanischen Effizienz des Muskels in Fällen mit erniedrigter motorischer Nervenleitgeschwindigkeit bestätigt. Auf der Suche nach dem dieser Beziehung zugrundeliegenden Teilfaktor wurden auch die möglichen Abhängigkeiten der Quotienten Einzelzuckungskraft/Muskelsummenaktionspotentialamplitude bzw. Maximalkraft/ Einzelzuckungskraft von der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit untersucht, jedoch ergaben sich weder für den ersten ($r = 0,38$; $p = 0,20$) noch für den zweiten Vergleich ($r = 0,43$; $p = 0,14$) signifikante Beziehungen.

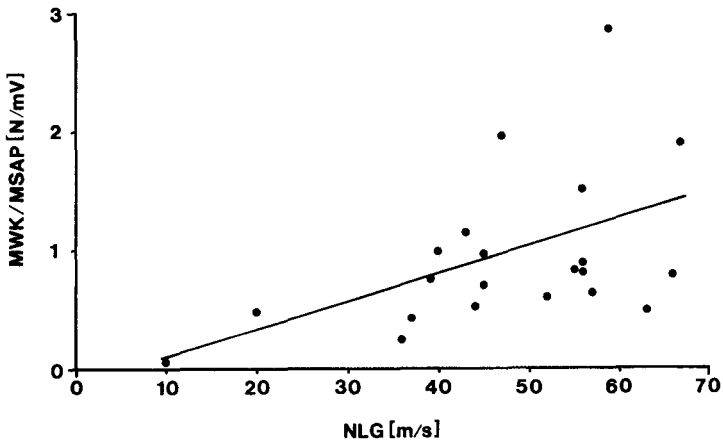


Abb. 19

Korrelation zwischen dem Quotienten aus maximaler Willkürkraft (MWK)/ Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) und der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG). Die Maximalkraft, die von einem Muskel mit (anhand des MSAP) definierter Größe generiert werden kann, steigt signifikant mit der NLG des zugehörigen Nerven (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1989).

Zusammenfassend läßt sich somit durch den Vergleich der elektrischen und mechanischen Eigenschaften des Gesamtmuskels sowie durch die Korrelation dieser Größen mit der Leitgeschwindigkeit der zugehörigen motorischen Nervenfasern ein Zusammenhang zwischen der Maximalkraft eines Muskels und der anhand des Muskelsummenaktionspotentials geschätzten Muskelmasse mit der Leitgeschwindigkeit des zugehörigen Axons sichern. Der dieser Beziehung zugrundeliegende physiologische Mechanismus läßt sich aus den bisher untersuchten globalen Charakteristika nicht ableiten. Deshalb war es erforderlich, dem Verhalten der einzelnen motorischen Einheiten bei der Kraftgenerierung nachzugehen.

3.2.2 Untersuchungen an einzelnen motorischen Einheiten

3.2.2.1 Rekrutierung der motorischen Einheiten bei zunehmender isometrischer Kraft

Aus früheren Untersuchungen von Milner-Brown und Mitarb. (1973a und b) sowie Hatze (1977) ist bekannt, daß die motorischen Einheiten des *Musculus interosseus dorsalis I* normalerweise bis zum Erreichen von ca. 30 % der jeweiligen Maximalkraft rekrutiert sind. In Hinblick auf die im vorigen Kapitel gefundene Korrelation zwischen der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit und der Kraftentwicklung im Muskel wurde geprüft, ob der Rekrutierungsbereich mit der Leitgeschwindigkeit der zugehörigen motorischen Nervenfasern korrelierte; es zeigte sich hier eine inverse Beziehung, die jedoch statistisch nur auf dem 94-%-Niveau zu sichern war ($r = -0,42$; $p = 0,06$).

3.2.2.2 Vergleich der Muskelaktionspotentialamplituden der rekrutierten Einheiten

Die frühzeitige Rekrutierung von Einheiten mit relativ großen Muskelaktionspotentialamplituden schon bei geringen Kräften ist in der klinischen Elektromyographie das wichtigste Kriterium für die Annahme eines sogenannten "neurogenen" Rekrutierungsverhaltens bzw. den "neurogenen" Umbau des Muskels. Zur Erfassung möglicher mit der Nervenleitgeschwindigkeit korrelierter Unterschiede wurden deshalb die Amplituden der Muskelaktionspotentiale parallel zur Registrierung der jeweiligen Kraft für die beiden nach der Leitgeschwindigkeit unterschiedenen Patientengruppen A und B untersucht (Abb. 20). Es zeigte sich, daß die Potentialamplituden der rekrutierten Einheiten in der Patientengruppe B signifikant größer waren als in der Gruppe A. Wegen der Möglichkeit, daß im Zuge einer zunehmenden krankheitsbedingten Atrophisierung des Muskels die Zahl der grossen motorischen Einheiten sukzessive abnimmt, könnte diese Differenz darauf beruhen, daß die Gruppe A zufällig einen größeren Anteil von Patienten mit höherem Paresegrad umfaßt als die Gruppe B. Der Vergleich der mittleren Maximalkraft zwischen den beiden Gruppen ergab jedoch keinen solchen Unterschied (Mittelwert \pm Standardabweichung für Gruppe A: 5,71 N \pm 5,91; B: 6,05 N \pm 4,20), so daß eine diesbezügliche Patienten-Selektion auszuschließen ist.

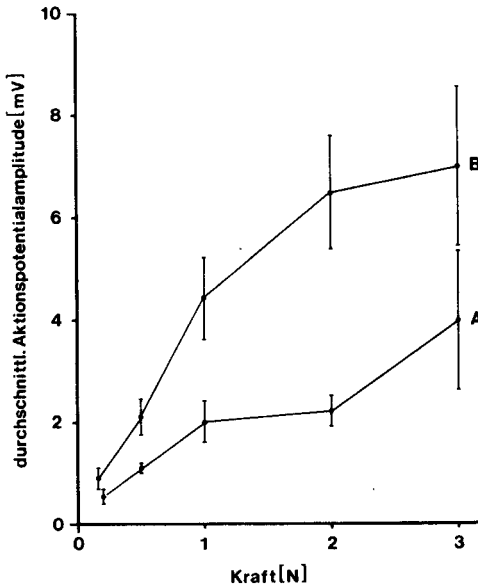


Abb. 20

Vergleich der Potentialamplituden der zwischen bestimmten Gesamtkräften zusätzlich rekrutierten motorischen Einheiten für Patienten mit erniedrigter motorischer Nervenleitgeschwindigkeit (A) bzw. normaler Leitgeschwindigkeit (B). Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Da bei den meisten Patienten die Rekrutierung neuer Einheiten im Kraftbereich bis etwa 3 N abgeschlossen war, reichte die Zahl der über 3 N noch rekrutierten Einheiten nicht für eine statistische Auswertung. Deshalb wurde die Analyse auf den Bereich bis 3 N beschränkt. Auf jedem der angegebenen Kraftniveaus liegen die Durchschnittsamplituden in der Gruppe A signifikant niedriger als in der Gruppe B (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1989).

3.2.2.3 Initiale Entladungsraten der motorischen Einheiten bei der Rekrutierung

Wie in der Methodik (2.2.2.4; Abb. 2a und b) ausführlich dargestellt, waren die Kriterien für die Festlegung der Rekrutierungsschwelle der motorischen Einheiten für alle Patientengruppen identisch. Der Vergleich der Schwellen-

entladungsraten für die Gruppen A und B (Abb. 21) ergab, daß diejenigen in der Gruppe B statistisch signifikant höher lagen als in der Gruppe A ($t = 2,19$; $p < 0,05$).

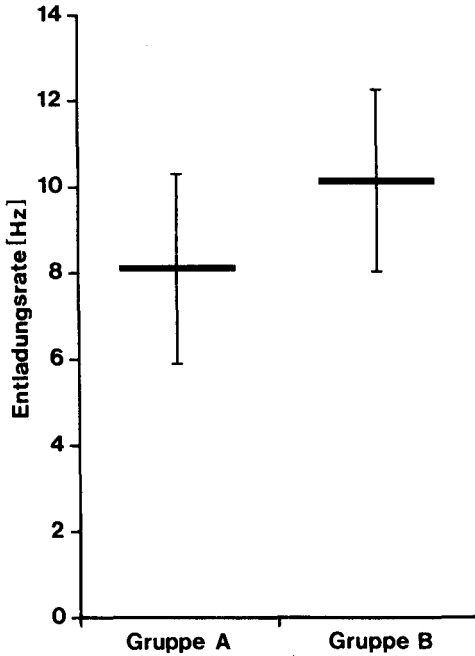


Abb. 21

Entladungsraten an der tonischen Rekrutierungsschwelle für die motorischen Einheiten in den Patientengruppen mit erniedrigter (A) bzw. normaler Nervenleitgeschwindigkeit (B). Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant.

3.2.2.4 Anstieg der Entladungsraten und maximale gemessene Entladungsraten motorischer Einheiten

Für jede untersuchte motorische Einheit wurde die Veränderung der Entladungsrate mit ansteigender Kraft bestimmt. Die gefundenen Werte sind in der

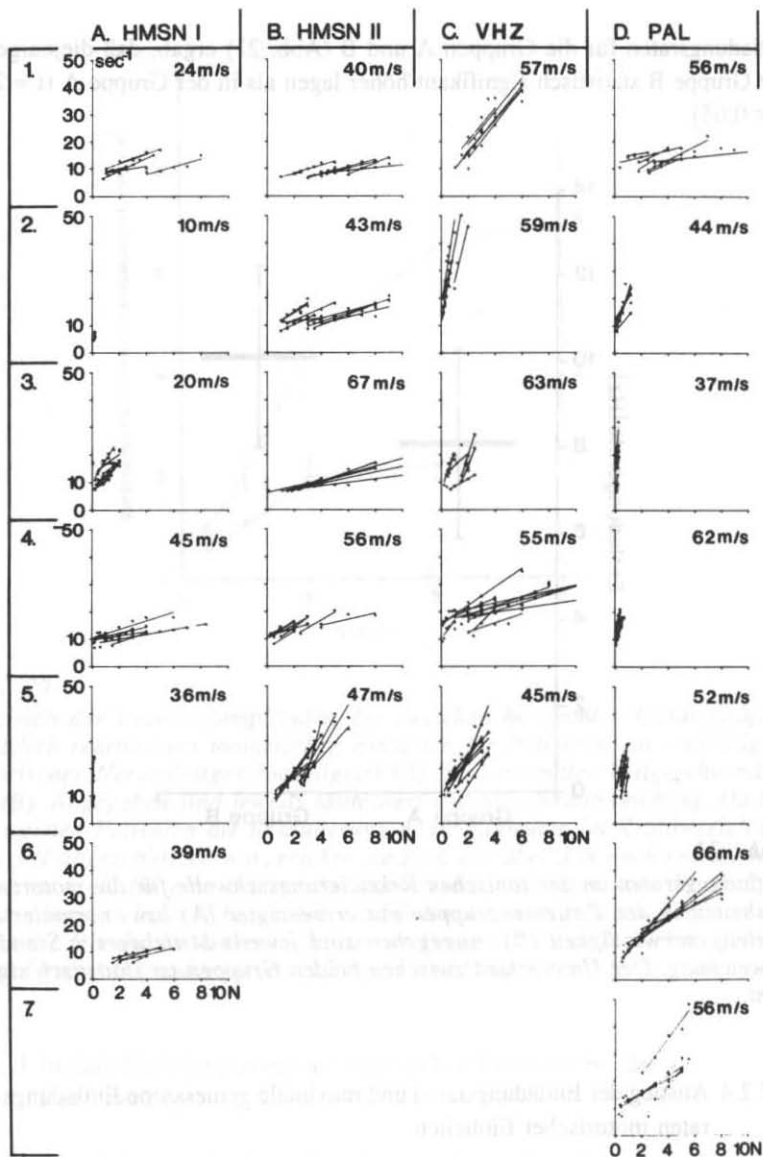


Abb. 22 (Legende s. nächste Seite)

zu Abb. 22:

Frequenzmodulation der einzelnen untersuchten motorischen Einheiten, dargestellt für jeden Patienten; die Patientenbezeichnungen sind identisch mit denjenigen in der Tab. 1. Ferner ist die jeweilige motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus ulnaris angegeben. Für den weitaus überwiegenden Teil der Einheiten ließen sich die Anstiege der Entladungsraten bei zunehmender Kraft signifikant durch eine Regressionsgerade approximieren, die jeweils eingezeichnet ist. Für die jeweiligen Krankheitsgruppen ergibt sich kein einheitliches Bild hinsichtlich der Frequenzmodulation. Ursache dafür (s. Text) sind die konkurrierenden Einflüsse von residueller Maximalkraft und Nervenleitgeschwindigkeit auf das Entladungsverhalten (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1989).

Abb. 22 in Form von Regressionsgeraden für jede Einheit dargestellt. Die Endpunkte der Regressionslinien geben die jeweils maximalen gemessenen Entladungsraten an. Trotz der methodischen Schwierigkeiten (2.2.2.4) bei der Bestimmung dieser Werte ist bemerkenswert, daß die Maximalraten bei den Patienten der Gruppe A (d.h. mit erniedrigter motorische Nervenleitgeschwindigkeit) mit $18,7 \pm 7,8$ Hz signifikant ($p < 0,001$) niedriger lagen als bei den Patienten der Gruppe B mit normaler Nervenleitgeschwindigkeit ($31,1 \pm 10,5$ Hz).

Die Frequenzanstiege für einen definierten absoluten Kraftzuwachs waren intraindividuell recht einheitlich und bestätigen damit frühere Befunde von Büdingen und Freund (1976); insbesondere wiesen später rekrutierte Einheiten keine steilere Frequenzzunahme für einen definierten Kraftgewinn auf als früher rekrutierte Einheiten, wie dies in anderen Untersuchungen beschrieben worden war (Bigland und Lippold, 1954; Monster und Chan, 1977; Tanji und Kato, 1973). Starke Unterschiede in der Frequenzmodulation zeigten sich aber interindividuell. Aus Abb. 22 geht bereits klar hervor, daß Patienten mit nur geringer Restkraft durchgehend steile Frequenzanstiege für geringe Kraftzuwächse zeigen. Ferner deutet sich an, daß von den Patienten mit ähnlichen Maximalkräften solche mit niedrigen motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten flachere Frequenzanstiege aufweisen. Maximalkraft und motorische Nervenleitgeschwindigkeit erscheinen somit als die zwei für die Frequenzmodulation wesentlichen Kenngrößen und wurden nachfolgend in ihren jeweiligen Auswirkungen auf die Kraftproduktion genauer analysiert. Zwischen der Frequenzmodulation und der Maximalkraft besteht eine eindrucksvolle nicht-lineare Beziehung (Abb. 23).

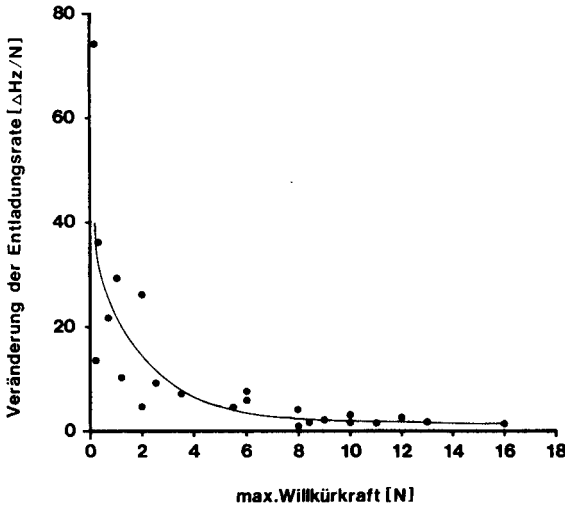


Abb. 23

Abhängigkeit der Modulation der Entladungsfrequenz motorischer Einheiten von der Maximalkraft. Die für einen gegebenen Kraftzuwachs notwendige Änderung der Entladungsraten steigt mit zunehmendem Paresegrad exponentiell an (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1989).

Die Frequenzzunahme für einen definierten absoluten Kraftgewinn ist offensichtlich wesentlich größer bei Patienten mit geringer Maximalkraft als bei solchen mit nur leichter Parese. Der Verlauf der Beziehung zwischen den beiden dargestellten Größen läßt sich am besten durch eine Hyperbel approximieren, die in der Abbildung skizziert ist. Für den extremen Fall, daß nur wenige funktionsfähige Einheiten im atrophischen Muskel erhalten geblieben sind, werden kurzzeitig die für stationäre Kraftplateaus ungewöhnlich hohen Entladungsraten von 50 Hz erreicht, die sich üblicherweise nur bei rascher Kraftentwicklung finden (Desmedt und Godaux, 1977). Da diese starken Auswirkungen des Paresegrades auf die Entladungsfrequenzen mögliche andere Ein-

flußfaktoren auf das Entladungsverhalten überdecken, wurden die Parese-Effekte für die weitere Analyse durch die Normalisierung auf die jeweilige Maximalkraft neutralisiert. Die Frequenzänderung mit zunehmender Kraft wurde nun nicht mehr auf die absolute Kräfteinheit N bezogen, sondern auf einen Kraftanstieg, der einem Zuwachs von 10 % der individuellen Maximalkraft entsprach. Die daraus errechnete Frequenzmodulation wurde als *normalisierte Frequenzmodulation* bezeichnet. Deren durchschnittlicher Betrag ist signifikant mit der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des betreffenden Patienten korreliert ($r = 0,58$, $p < 0,005$; Abb. 24).

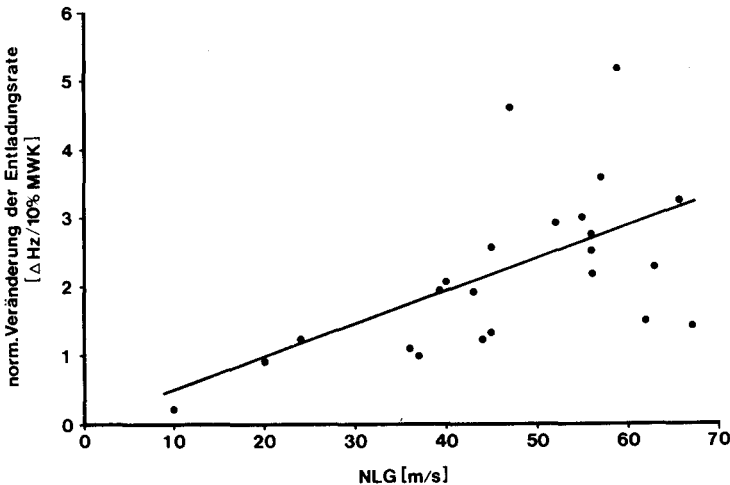


Abb. 24

Abhängigkeit der auf die Maximalkraft normalisierten Frequenzmodulation, d.h. der Änderung der Entladungsrate motorischer Einheiten für einen Kraftzuwachs von 10 % der Maximalkraft, von der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des zuständigen Nerven. Patienten mit erniedrigter NLG zeigen eine signifikant erniedrigte Frequenzmodulation der Entladungsraten (modifiziert nach Reiners und Mitarb., 1989).

Da der Kraftbereich der Rekrutierung motorischer Einheiten ebenfalls in Prozent der Maximalkraft ausgedrückt wurde, bietet sich die normalisierte

Frequenzmodulation für eine Gegenüberstellung der funktionell komplementären Mechanismen Rekrutierung und Frequenzmodulation an (Abb. 25).

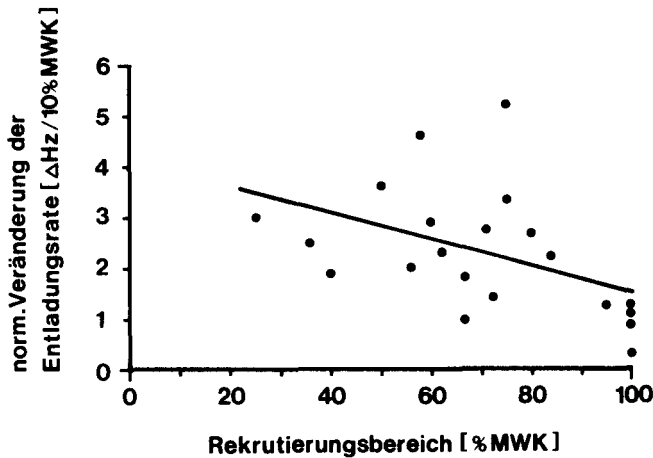


Abb. 25

Korrelation zwischen der Frequenzmodulation motorischer Einheiten und dem Kraftbereich, in dem neue Einheiten rekrutiert werden. Beide Größen sind auf die maximale Willkürkraft (MWK) bezogen und signifikant invers korreliert: je dynamischer die Frequenzänderungen, desto begrenzter ist der Rekrutierungsbereich und je weiter der Rekrutierungsbereich an die Maximalkraft heranreicht, desto eingeschränkter ist die Variabilität der Entladungsraten.

Die Abbildung zeigt, daß in der Tat eine signifikante inverse Beziehung ($r = -0,47$; $p < 0,05$) besteht. Sie besagt, daß je ausgedehnter der Kraftbereich der Rekrutierung zusätzlicher Einheiten ist, desto geringer die Zunahme der dem Kraftanstieg zugrundeliegende Entladungsraten ist.

Eine weitere signifikante Beziehung (Abb. 26; $r = 0,67$; $p < 0,001$) der normierten Frequenzmodulation besteht zu den oben (Abb. 21) beschriebenen Entladungsraten an der Rekrutierungsschwelle.

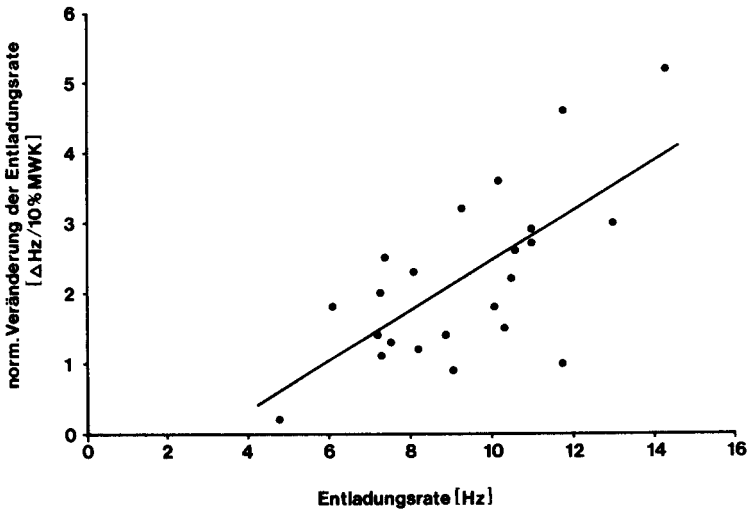


Abb. 26

Verhältnis zwischen der auf die Maximalkraft normalisierten Frequenzmodulation motorischer Einheiten und ihrer Entladungsrate an der tonischen Rekrutierungsschwelle. Beide Ausdrucksformen der Entladungsbereitschaft korrelieren signifikant miteinander.

Zusammenfassend wurde damit gezeigt, daß die residuellen motorischen Einheiten bei chronischen Neuropathien unterschiedliche physiologische Eigenschaften haben. Diese Eigenschaften sind gebunden an die Leitgeschwindigkeit der jeweils zugeordneten motorischen Nervenfasern und lassen sich somit mit den beiden ätiologischen Hauptläsionsformen peripherer Neuropathien, nämlich der neuroaxonalen Schädigung und der Demyelinisierung, korrelieren. Dies zeigt, daß die Ursache der Parese bei den untersuchten Neuropathieformen nicht nur in der Reduktion der Zahl der motorischen Einheiten liegt, sondern auch in läsionsspezifisch veränderten Rekrutierungs- und Entladungseigenschaften der Einheiten. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit ist insofern nicht eine beliebige elektrophysiologische Meßgröße, sondern auch bei neuropathisch veränderten Nervenfasern Ausdruck spezifischer Eigenschaften der motorischen Einheiten.

4 DISKUSSION

4.1 Strukturelle Voraussetzungen der Nervenregeneration; intra- und extraneuronale Faktoren

Frühere Untersuchungen zur Regeneration im peripheren Nervensystem haben sich im wesentlichen den lokalen Bedingungen gewidmet, unter denen die Regeneration nach mechanischen Nervenläsionen ablaufen kann. Im Vordergrund stand dabei die Ausschaltung extraneuronaler Faktoren, die z. B. zu einer Neumbildung oder Fehlsprossung führen und damit das Ergebnis der Regeneration beeinträchtigen könnten. Besonderes Augenmerk wurde in den letzten Jahren auf die Optimierung der Nerven Anastomosierung gelenkt, wobei in einer Reihe von Fällen die mikroneurochirurgische Technik der faszikulären Anastomosierung überlegen war (Übersicht bei Millesi, 1980 und Tupper, 1980). Daß auch *intraneurale* Faktoren das Regenerationsergebnis beeinflussen, wird klinisch seit langem vermutet: Das Vorliegen einer Polyneuropathie verschlechtert in der Regel die funktionellen Ergebnisse von nervenchirurgischen Eingriffen. Ein häufiges praktisches Beispiel ist etwa die geringe Erholungsfähigkeit des Nervus medianus nach einer Neurolyse im Canalis carpi wegen eines Carpal-tunnelsyndromes bei Patienten mit einer diabetischen Polyneuropathie. Ein anderes Beispiel ist die Beobachtung, daß etwa einer mangelnden Erholung nach kunstgerecht durchgeführter Neurolyse bei demselben Krankheitsbild eine zusätzliche, zuvor nicht diagnostizierte Einengung des Nerven in seinem proximalen Verlauf ("double crush", Upton und McComas, 1973) zugrundeliegen kann. Die Frage nach einer Beeinträchtigung der Regenerationsfähigkeit bei neuropathisch veränderten Nervenfasern ist jedoch nicht auf die Erholung nach Nervendurchtrennungen oder anderen neurochirurgischem Eingriffen beschränkt, sondern von grundsätzlicher Bedeutung für den Verlauf der klinisch viel häufigeren Polyneuropathien selbst und damit für das Defizit nach deren mehr oder weniger vollständiger Ausheilung. Darüber lagen bisher keine Erkenntnisse vor.

4.1.1 *Nervenregeneration bei axonaler Neuropathie*

Fußend auf den eingangs referierten Vorbefunden (1.1.3.2) war der Ansatzpunkt der eigenen Untersuchungen zur Regenerationsfähigkeit des rein axonal

geschädigten peripheren Nerven ein experimentelles Modell, bei dem die durch proximale Konstriktion hervorgerufene rein axonale Schädigung einer Nervenfasern kombiniert wurde mit einer distalen Crush-Läsion, von der die zu untersuchende Regeneration des Nerven ausgehen sollte. Beurteilungskriterien der Regeneration in diesem Modell waren elektrophysiologische Meßdaten über den Verlauf und histologisch-morphometrische Befunde über die Qualität der Regeneration.

In der Hälfte der untersuchten Fälle (3.1.1) war das Einsetzen der Regeneration verspätet; die regenerierten Nervenabschnitte wiesen morphologisch anhand des g-Quotienten hingegen keine verzögerte weitere Reifung auf. Bemerkenswert war auch, daß die Beeinträchtigung der Regeneration erst auftrat, wenn eine sehr schwerwiegende proximale Konstriktion des Nerven mit über 85-prozentiger Reduktion der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials infolge Degeneration der konstringierten Fasern vorlag.

Bezüglich der Ursache dieser Regenerationsverzögerung lassen sich einige Mechanismen definitiv ausschließen: Erstens wäre denkbar, daß wegen der bekannten höheren Empfindlichkeit dicker Axone in konstringierten Nerven (Ochoa und Mitarb., 1972) eine Population primär dünner Fasern überlebt hätte, deren Regenerationsgeschwindigkeit physiologischerweise niedriger sein könnte als diejenige von kaliberstärkeren Fasern. Zweitens wäre möglich, daß die Degeneration von benachbarten Fasern und die damit verbundenen Abbauvorgänge eine Beeinträchtigung der Regeneration der überlebenden Fasern bewirkt hätten. Diese beiden potentiellen Ursachen lassen sich nach den dargestellten Befunden ausschließen, da eine Kontrollgruppe mituntersucht wurde, in der das gleiche Ausmaß an Degeneration erzeugt war wie in der Gruppe mit beeinträchtigter Regeneration; jedoch wurde in der Kontrollgruppe die Konstriktion nach 24 Stunden gelöst, so daß sich die überlebenden Fasern erholen konnten und somit keine axonale Atrophie eintrat. Deren tatsächliches Ausbleiben war histomorphometrisch nachzuweisen. In dieser Gruppe zeigte sich keine Behinderung der Regeneration, so daß der Schluß naheliegt, daß die Verspätung in der experimentellen Gruppe nicht auf eine läsionsbedingte Selektion kleiner Fasern oder auf unspezifischen Auswirkungen der Nervenfaserdegeneration in der Nachbarschaft beruht. Wahrscheinlich ist vielmehr, daß unmittelbar mit der axonalen Atrophie korrelierte Faktoren für die Verzögerung der Regeneration verantwortlich sind.

4.1.2 *Mögliche Ursachen der Regenerationsverzögerung bei axonaler Neuropathie*

Der Mechanismus der Auswirkungen der axonalen Atrophie auf die Regeneration ist von erheblicher theoretischer und praktischer Bedeutung. Bei experimentellen Neuropathien, darunter insbesondere der Streptozotocin-induzierten diabetischen Neuropathie wurde gezeigt, daß die langsame Komponente des axonalen Transportes über die Zahl der Neurofilamente und Mikrotubuli im Querschnitt den axonale Durchmesser entlang einer Nervenfasern steuert; entsprechend ist die Reduktion des langsamen axonalen Transportes von einer axonalen Atrophie gefolgt (Sidenius, 1986; Medori und Mitarb., 1988). Der Transport der für das axonale Wachstum notwendigen Neurofilamente erfolgt in der langsamen Komponente mit ca. 1 bis 2 mm/Tag (Selzer, 1980), d.h. für die Strecke vom Perikaryon bis zur Stelle der Crush-Läsion (ca. 18 cm) würden zwischen 90 und 180 Tage benötigt. Da die Beeinträchtigung der Regeneration jedoch spätestens nach 40 Tagen evident war (3.1.1.1, Abb. 4), könnte zwar die Entstehung der axonalen Atrophie in den eingeschnürten Fasern durch eine Einschränkung des langsamen axonalen Transportes erklärt werden (Hoffman und Mitarb., 1984), jedoch ist wegen dieses Zeitverlaufes unwahrscheinlich, daß das verspätete Einsetzen der Regeneration wesentlich durch eine Behinderung des Transportes von Substanzen durch die langsame anterograde Komponente verursacht ist. In Frage kommt hingegen die rasche Komponente des anterograden Transportes, mit der u.a. auch Membranbausteine wie Lipide und Glykolipide das distale Axon erreichen. Deren Geschwindigkeit von bis zu 400 mm/Tag (siehe 1.1.3.2) wäre sehr wohl ausreichend, eine frühzeitige Behinderung der Regeneration zu bewirken, jedoch bleibt noch zu untersuchen, welche der mit dem raschen Transport bewegten Stoffe limitierend sind.

Im Vergleich zu der erheblichen Verzögerung in der Regeneration, die z.B. nach toxischer Einwirkung von Vincristin auf den axonalen Transport nachgewiesen wurden (Shiraishi und Mitarb., 1985), erscheint die im oben dargestellten Experiment gezeigte Verspätung relativ gering. Auch Akrylamid bewirkt eine deutlichere Verzögerung der Regeneration als im jetzigen Experiment; allerdings geht die Akrylamid-Wirkung über eine Beeinträchtigung des (schnellen) axonalen Transportes hinaus und führt zu einer strukturellen Veränderung der axonalen Wachstumssprossen durch Neurofilament-Akkumula-

tion (Griffin und Mitarb., 1977); entsprechend wurde auch ein *dying-back* des distalen Axons von einer Läsionsstelle beobachtet (Cavanagh und Gysbers, 1980). Dieses Phänomen könnte wesentlich zur Verzögerung des Regenerationsablaufes bei der Akrylamid-Neuropathie (Morgan-Hughes und Mitarb., 1974) beitragen; im jetzigen Experiment war hingegen ein *dying-back* proximal der Crush-Läsions-Stelle nicht zu beobachten. Der Vergleich mit den toxisch induzierten Neuropathien läßt somit vermuten, daß bei letzteren tatsächlich ein zusätzlicher, nicht mit der axonalen Atrophie korrelierter toxischer Faktor wirksam ist und die axonale Atrophie selbst wahrscheinlich einen geringeren Einfluß auf die Regenerationsfähigkeit der Axone hat als in den früheren Studien angenommen wurde.

Diese Befunde berühren somit eng die Bedeutung des axonalen Transportes bei axonalen Neuropathien. Tierexperimentelle Untersuchungen an Inzucht-Mäusen (Wobbler-Stamm) mit erblicher Degeneration der motorischen Vorderhornzellen ergaben, daß die axonale Transportrate für Proteine, die mit der langsamen Komponente wandern, parallel zur Reduktion der axonalen Wachstumsrate reduziert waren (Mitsumoto, 1985). Auch ist bekannt, daß die Muskelreinnervation in alloxan-diabetischen Ratten (Alloxan führt zur Verlangsamung des langsamen Transportes und axonaler Neuropathie) nach einer Crush-Läsion im Vergleich zu Normaltieren um ca. 30 % verspätet ist, obwohl erste Axonsprossen zeitgerecht auftreten (Di Gregorio und Mitarb., 1985). Behindert waren aber die Synapsenbildung und die physiologische Suppression der überzähligen Synapsen bei Polyinnervation einer Muskelfaser durch mehrere Axone. Das initiale axonale Aussprossen scheint demnach im Gegensatz zur weiteren Regeneration und Synapsenbildung unabhängig zu sein von einer axonalen Beeinträchtigung und somit von der Peripherie, d.h. dem denervierten Muskel, gesteuert zu werden, zumal die Dauer der Polyinnervationsphase durch chronische direkte Muskel-Stimulation verkürzt (O'Brien und Mitarb., 1978) und durch Inaktivität verlängert werden kann (Benoit und Changeux, 1978; Thompson und Mitarb., 1979).

4.1.3 Rückwirkungen der Reinnervation auf die Motoneurone

Eine bewußte Abweichung von anderen Regenerationsstudien liegt beim vorliegenden Modell in der Kombination zweier Läsionen: Zunächst wurde eine

proximale Konstriktion angelegt, dann wurden die überlebenden Axone durch die Crush-Läsion unterbrochen und der Regenerationserfolg bezüglich der Crush-Axotomie nach der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials beurteilt. Bezugsgröße war damit die Amplitude vor der Crush-Schädigung. Nach einer Nervenläsion wird man als optimalen Regenerationserfolg allenfalls erwarten, daß der Zustand vor der Schädigung wieder erreicht werden könnte; dies trifft auch für die erreichbare Höhe des Muskelsummenaktionspotentials nach Reinnervation eines Muskels zu. In einigen Fällen zeigte sich jedoch im Verlauf der von der Crush-Läsion ausgehenden Regeneration des Nerven eine Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials, die erheblich über derjenigen vor der Axotomie lag; dies war nicht nur bei Tieren der Fall, deren proximale Konstriktion nach 24 Stunden wieder gelöst worden war, sondern auch bei Tieren mit persistierender proximaler Ligatur (3.1.1.1). Die Frage stellt sich, ob Axone zu diesem Regenerationsergebnis beigetragen haben, die i.S. des *dy-ing-back* durch die proximale Ligatur im distalen Anteil degeneriert waren, somit unmittelbar vor der Crush-Läsion nicht in die Messung des Muskelsummenaktionspotentials eingingen, aber bis zum Ende des Experimentes durch die Stelle des Crushes hindurch wieder den Zielmuskel innervierten. Unveröffentlichte eigene Kontrollexperimente bei 2 Tieren, bei denen auf die Crush-Läsion nach Ligatur verzichtet wurde, ergaben erste Regenerationspotentiale aus den Fußmuskeln nach über 72 Tagen. Bei einer Reinnervationsstrecke von ca. 12 cm entspricht dies einer Auswachsrate von ca. 1,5 mm/Tag; dieser Wert liegt in dem für Säuger üblichen Bereich (Selzer, 1980). Selbst unter Berücksichtigung interindividueller Schwankungen ist deshalb ein wesentlicher Beitrag von Seiten solcher von proximal regenerierenden Fasern unwahrscheinlich. Folglich kann nur eine ausgeprägte axonale Verästelung für den überproportionalen Zugewinn an innervierten Muskelfasern verantwortlich sein. Axone sind somit unter entsprechenden Bedingungen in der Lage, eine größere Muskelmasse zu innervieren als physiologischerweise gefordert ist (Gordon und Mitarb., 1988). Die Frage, ob es dabei auch rückwirkend zu einer adaptativen Größenzunahme des Axons selbst oder des α -Motoneurons kommt, wie früher bestritten (Buller und Mitarb., 1960), jedoch in neueren Kreuzinnervationsexperimenten beschrieben wurde (Lewis und Mitarb., 1977), bedarf noch der weiteren experimentellen Absicherung. Immerhin zeigen diese Befunde, daß selbst atrophische Axone noch in der Lage sind, eine größere als die vor der Crush-Axotomie innervierte Muskelmasse zu versorgen, wenn sie auch im Mittel eine nicht so eindrucksvolle Zunahme zeigen wie nicht-atrophische Axone.

4.1.4 Auswirkungen der axonalen Atrophie auf die Markscheidenschädigung bei primär demyelinisierender Neuropathie

Hinsichtlich der Wechselwirkungen zwischen Axon und Markscheide war aus Voruntersuchungen der Arbeitsgruppe von Gilliatt (Baba und Mitarb., 1982) bekannt, daß bei den durch proximale Konstriktion hervorgerufenen axonalen Atrophien neben einem distalen *dying-back*-Phänomen in den proximaleren Abschnitten eine Markscheidenschädigung auftrat, die hinsichtlich ihrer auf wenige Fasern konzentrierten Verteilung die typischen Merkmale der sekundären Demyelinisierung aufwies. Dies entsprach früheren Beobachtungen über das Auftreten von axonaler Atrophie und sekundärer Demyelinisierung bei chronischen Engpaßsyndromen proximal der Kompression (Anderson und Mitarb., 1970).

Die jetzigen Befunde bestätigen anhand der g-Quotienten (3.1.1, Abb.7 und 3.1.2.2, Tab. 3) das Auftreten der axonalen Atrophie proximal der Stelle der Crush-Läsion. Sie zeigen ferner, daß es bei Diphtherietoxin-Gabe zu einer eindeutigen Verstärkung der blanden sekundären Demyelinisierung kommt, und zwar bei Diphtherietoxin-Dosen, die so niedrig sind, daß sie in nicht-atrophischen Nervenfasern überhaupt keine Demyelinisierung hervorrufen (3.1.2.2, Abb.13). Dieser tierexperimentelle Befund stützt die Vermutung, daß bei dem Typ I der menschlichen hereditären sensiblen und motorischen Neuropathie (HMSN) ("neuraler Typ" der peronealen Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth) neben der histologisch wahrscheinlichen axonalen Schädigung ein zusätzlicher Defekt der Schwann-Zellen vorliegt (Dyck und Mitarb., 1974). Dies bedeutet auch, daß bei ungewöhnlich schwerer Demyelinisierung im Rahmen einer urämischen Neuropathie oder der Neuropathie bei Morbus Friedreich nicht notwendig auf einen zugrundeliegenden schweren axonal-atrophischen Prozeß geschlossen werden darf, denn auch hier dürfte neben der axonalen Schädigung eine zusätzliche primäre Schädigung der Schwann-Zellen vorliegen.

4.1.5 Nervenregeneration bei primär demyelinisierender Neuropathie

Für die Untersuchung der Regenerationsfähigkeit der Nervenfasern unter den Bedingungen der experimentellen Demyelinisierung wurde als Modell die

durch Galactocerebrosid induzierte chronisch-demyelinisierende Immuneuropathie gewählt. Obwohl der Nerv gerade im Stadium der axonalen Sprossung und mit Beginn der ersten Myelinisierung eine noch unzureichende Blut-Nerv-Schranke aufweist (Seitz und Mitarb., 1988) und damit eine besondere Sensitivität gegenüber entmarkenden Einflüssen anzunehmen ist, zeigten sich (3.1.3) keinerlei negative Auswirkungen auf Regenerationsbeginn oder weiteren Regenerationsverlauf. Die Unempfindlichkeit des Regenerationsprozesses gegenüber demyelinisierenden Einflüssen war zwar bereits für fokale Entmarkungen entlang des Verlaufes eines peripheren Nerven beschrieben worden (Williams und Gilliat, 1977), jedoch ist der jetzige Befund so bemerkenswert, weil hier die demyelinisierenden humoralen Faktoren, insbesondere die Antikörper gegen Galactocerebrosid, systemisch wirksam waren und - ausweislich der histologischen Untersuchungen - zum gleichen Zeitpunkt eine floride Demyelinisierung in proximalen (Wurzel-)Abschnitten der regenerierenden Nervenfasern bestand (3.1.3.2, Abb. 15).

4.2 Differentielle funktionelle Auswirkungen des Läsionstyps auf die Kraftproduktion bei chronischen Neuropathien

Während der axonale Anteil am Regenerationsprozeß am besten histologisch zu quantifizieren ist, sind Demyelinisierungen, insbesondere solche leichten Ausmaßes, die auf die für die Überleitung wichtige paranodale Region beschränkt sind, ohne aufwendige Zupfpräparation morphologisch nur schwer zu erkennen. Es war deshalb notwendig, neben der Funktion des Gesamtmuskels auch die seiner Einzelkomponenten, den motorischen Einheiten, zu untersuchen und somit auch die Leitfunktion der zugehörigen Nervenfasern einzubeziehen.

4.2.1 Veränderungen der globalen Muskelfunktion bei Neuropathien

Aus der klinischen Beobachtung ist schon lange bekannt, daß bei neuromuskulären Erkrankungen *keine* enge Beziehung zwischen der Muskelatrophie und dem Grad der Parese besteht: Am einen Ende des Spektrums stehen z.B. akute Myositiden, die ohne wesentliche Atrophie eine deutliche Kraftminderung zeigen, am anderen Ende z.B. chronisch-neurogene Erkrankungen mit deutlicher

Muskelatrophie, aber nur geringer Krafteinbuße. Innerhalb der Gruppe der neurogenen Muskelatrophien ist seit den Untersuchungen von Lenman (1959) bei Patienten mit Syringomyelie und von Milner-Brown und Mitarb. (1974b) bei Patienten mit einer Ulnarisschädigung und amyotropher Lateralsklerose bekannt, daß die dabei auftretenden vergrößerten motorischen Einheiten keine ihrer Größe entsprechende Kraft entwickeln. Bisher lagen jedoch keine systematischen Erkenntnisse über die Kraftentwicklung von motorischen Einheiten bei Neuropathien mit unterschiedlicher Ätiologie bzw. differentem Läsionstyp vor.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungen zu dieser Frage auf der Grundlage der Maximalkraft im Verhältnis zur jeweiligen Größe des Muskels bestimmt, die ihrerseits anhand der Amplitude seines Muskelsummenaktionspotentials geschätzt wurde. Die Befunde zeigen (3.2.1), daß bezüglich des spezifischen Kraftgewinns in der Tat Läsionstyp-spezifische Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten bestehen. Die Analyse der möglichen ursächlichen Einzelfaktoren ergibt keine systematischen Differenzen im tetanischen Hub. Dieser Befund macht wahrscheinlich, daß muskuläre und mit dem Ausmaß der Atrophie korrelierte Faktoren, z.B. sekundäre Fibrosierungsvorgänge, welche die Kontaktilität verbliebener Muskelfasern beeinträchtigen könnten, eine wichtige Rolle spielen. Der bemerkenswerteste Befund ist aber die signifikante Korrelation zwischen dem Kraftgewinn aus einem Muskel definierter Größe und der motorischen Leitgeschwindigkeit des zugehörigen Nerven als der kritischen nervalen Funktionseigenschaft: Je niedriger die Leitgeschwindigkeit des zugehörigen Nerven, desto weniger effizient ist die Kraftgenerierung des Muskels.

4.2.2 *Veränderungen der Arbeitsweise der einzelnen motorischen Einheiten und des Gesamtmuskels bei Neuropathien*

Bei Erreichen eines bestimmten Teiles der Maximalkraft des Muskels sind alle verfügbaren motorischen Einheiten aktiviert; dieser Kraftbereich wurde hier als "Kraftbereich der Rekrutierung" analysiert (3.2.2.1). Eine weitere Steigerung des Kraftausganges ist dann nur noch über eine Erhöhung der Entladungsrate der motorischen Einheiten möglich. Die Untersuchungen zur Re-

krutierung der motorischen Einheiten bei Neuropathien ergaben im Vergleich zu Gesunden, bei denen die Rekrutierung weiterer motorischer Einheiten im *Musculus interosseus dorsalis I* nur im unteren Drittel des Kraftbereiches stattfindet (1.2), für alle Patienten eine eindeutige Ausweitung des Rekrutierungsbereiches, der in einzelnen Fällen bis zur Maximalkraft reichte. Dabei besteht eine signifikante Abhängigkeit von der Restmuskelmasse, indem der Rekrutierungsbereich um so weiter in Richtung höherer Kraftbereiche verschoben ist, je atrophischer der Muskel ist. Die residuelle Muskelmasse ist jedoch nicht der einzige Faktor, der den Rekrutierungsbereich bestimmt. Es besteht nämlich auch hier eine zusätzliche tendenzielle Beziehung zur motorischen Nervenleitgeschwindigkeit, da der Kraftbereich der Rekrutierung um so ausgedehnter ist, je niedriger die Leitgeschwindigkeit des Nerven ist.

Für die Patientengruppe mit erniedrigter Leitgeschwindigkeit drängt sich damit der Vergleich mit dem Rekrutierungsverhalten motorischer Einheiten im "langsamen" *Musculus soleus* auf. In diesem Muskel hängt - im Gegensatz zum *Musculus interosseus dorsalis I* - die Abstufung der Kraft wesentlich von der Rekrutierung zusätzlicher motorischer Einheiten ab, und die Frequenzmodulation spielt eine untergeordnete Rolle (Denny-Brown, 1929; Grillner und Udo, 1979).

Wie in den Untersuchungen von Milner-Brown und Mitarb. (1973b) sowie Freund und Mitarb. (1975) zeigten sich auch in der jetzigen Untersuchung intraindividuell keine systematisch mit der Rekrutierungsschwelle korrelierten Unterschiede in der Entladungsfrequenz der motorischen Einheiten bei der Rekrutierung (2.2.2.4; vgl. auch Abb. 22). Hingegen wiesen die Vergleiche der Entladungsraten bei der Rekrutierung (3.2.2.3) und der jeweils maximalen gemessenen Entladungsfrequenzen für die nach der Leitgeschwindigkeit unterschiedenen Patientengruppen A und B (3.2.2.4) klare und in dieselbe Richtung weisende Differenzen aus: Die minimalen Entladungsraten bei der Rekrutierung und die maximalen gemessenen Entladungsraten lagen in der Patientengruppe mit normaler Nervenleitgeschwindigkeit signifikant höher als in der Gruppe mit reduzierter Leitgeschwindigkeit.

Eine weitere Bestätigung für die differentiellen Auswirkungen des Neuropathietyps auf die Kraftgenerierung im Muskel erbrachten Vergleiche der Kraftanstiegsgeschwindigkeit und Dauer der willkürlichen Einzelkontraktion bei

Patienten mit HMSN Typ I und II (Logigian und Mitarb., 1990): HMSN Typ I-Patienten (mit deutlich erniedrigter motorischer Nervenleitgeschwindigkeit) wiesen eine signifikant geringere Kraftanstiegsgeschwindigkeit sowie eine damit einhergehende deutlichere Verlängerung der Dauer der Einzelkontraktion des Gesamtmuskels auf als solche mit HMSN Typ II (Ulnaris-Leitgeschwindigkeiten über 38 m/s).

4.2.3 *Physiologische Grundlagen der veränderten Rekrutierungs- und Entladungseigenschaften motorischer Einheiten bei Neuropathien*

Die Interpretation des Entladungsverhaltens der einzelnen motorischen Einheiten ist beträchtlich erschwert durch die Tatsache, daß die Entladungsfrequenzen in unspezifischer Weise mit dem Paresegrad ansteigen (3.2.2.4, Abb. 23). Dieser Kompensationsmechanismus wird u.a. auch bei Myopathien eingesetzt, um die myopathisch bedingte Einbuße an Kontraktilität auszugleichen. (Dietz und Mitarb., 1975). Eine Analyse, die zusätzlich relevante Faktoren erfassen will, hat deshalb zunächst diesen dominierenden Faktor zu berücksichtigen. Der Einfluß des Paresegrades auf die Frequenzmodulation läßt sich in der Datenanalyse neutralisieren, wenn die Frequenzdaten auf die jeweilige Maximalkraft normalisiert werden (Miller und Sherratt, 1978). Dabei stellt sich eine signifikante positive Beziehung zwischen der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit und der Frequenzmodulation der motorischen Einheiten im zugehörigen Muskel dar (Abb. 24).

Die Entladungsbereitschaft der α -Motoneurone wird bestimmt durch *intramotoneuronale* Faktoren, d.h. im wesentlichen die Membraneigenschaften, und *extramotoneuronale* Faktoren, d.h. die auf dieses Neuron konvergierenden erregenden und hemmenden synaptischen Einflüsse. Bei gegebenen physiologischen Membrancharakteristika bestimmt die aktuelle Summation der erregenden und hemmenden Einflüsse, ob und mit welcher Entladungsfrequenz eine Einheit entlädt. Spinale und supraspinale Einflüsse wirken sich aus über Modifikationen dieses synaptischen "drives". Veränderungen der Entladungseigenschaften motorischer Einheiten bei Neuropathien können demnach auf folgenden Ebenen ansetzen:

A) Intramotoneuronal:

- 1) Selektion eines Typs motorischer Einheiten mit bestimmten Membraneigenschaften oder bestimmter Art synaptischer Verbindungen durch vorwiegende Degeneration der motorischen Einheiten mit anderen Eigenschaften im Rahmen der Neuropathie.
- 2) Direkte Änderung der Axonmembran und damit ihrer Entladungseigenschaften durch den neuropathischen Erkrankungsprozeß.
- 3) Änderung der Membraneigenschaften der verbleibenden motorischen Einheiten infolge der kollateralen Reinnervation und der damit verbundenen Größenzunahme.
- 4) Änderung der Membraneigenschaften der verbleibenden motorischen Einheiten infolge axonaler Entmarkung bei primär demyelinisierenden Neuropathien.

B) Extramotoneuronal:

- 1) Reorganisation des synaptischen Einganges des Motoneurons als Reaktion auf die axonale Schädigung.
- 2) Reorganisation des synaptischen Einganges des Motoneurons als Folge der kollateralen Reinnervation.
- 3) Änderung der Aktivität bestehender Synapsen durch spinale und/oder supraspinale Einflüsse.

Schon wegen der Chronizität der in dieser Studie untersuchten Neuropathien muß damit gerechnet werden, daß nicht nur *einer* der o.g. Mechanismen wirksam wird, sondern eine Reihe von Änderungen auf den verschiedenen Ebenen des peripheren und zentralen Nervensystems eintritt, so daß nachfolgend zwar auf Parallelen aus tierexperimentellen Befunden hingewiesen werden kann, es mit den erhobenen Daten jedoch nicht möglich ist, eine ausreichend präzise Gewichtung der Einzelfaktoren vorzunehmen und damit eine geschlossene Kausalkette aufzubauen.

Auswirkungen einer Änderung der intramotoneuronalen Einflußgrößen auf die Entladungseigenschaften

Die am einfachsten nachvollziehbare Änderung der intrinsischen Eigenschaften der motorischen Einheiten könnte daraus resultieren, daß eine Neuropathie

bestimmte Axone oder Nervenfasern bevorzugt beträfe und auf diese Weise besonders bei chronischen Erkrankungen eine entsprechende Selektion von motorischen Einheiten übrig bliebe. Als einzigen Hinweis auf eine bevorzugte Schädigung bestimmter Motoneuron-Typen gibt es die Beobachtung, daß bei kompressiven Nervenschädigungen Axone in der Sequenz ihrer Durchmesser geschädigt werden. Experimentell wurde dies bei Untersuchungen zur Frage der Druckschädigung peripherer Nerven gezeigt (Ochoa und Mitarb., 1972). Auch die relative Aussparung der kaliberschwachen vegetativen Fasern bei Kompressionsschädigungen (Fowler und Ochoa, 1975) ist dafür ein Beleg. In der klinischen Routine-Elektroneurographie ist die Reduktion der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit in Nervenabschnitten distal einer Kompressionsstelle (also nicht erklärbar durch einen Leitungsblock an der Stelle der aktuellen Kompression) Hinweis darauf, daß die schnellstleitenden und damit dicksten Nervenfasern bevorzugt geschädigt wurden. Für nicht-kompressive Nervenschädigungen ist allerdings eine erhöhte Empfindlichkeit großer Einheiten bisher ebenso wenig beschrieben wie für degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems (Price und Mitarb., 1987).

Sowohl bei axonalen wie auch bei demyelinisierenden Neuropathien ist leicht vorstellbar, daß ein schädigendes Agens, sei es toxisch oder immunologisch wirksam, die Axonmembran direkt beeinträchtigen und damit in ihren elektrophysiologischen Eigenschaften verändern könnte. Untersuchungen zur Änderung der Erregbarkeit von neuropathisch veränderten Motoneuronen sind bisher jedoch nicht durchgeführt worden, so daß ein solcher Mechanismus nach dem derzeitigen Erkenntnisstand hypothetisch bleibt.

Möglich, aber experimentell nicht belegt (Buller und Mitarb., 1960) sind Änderungen der motoneuronalen Membraneigenschaften nach Vergrößerung der vom Axon innervierten Muskelmasse im Rahmen der kollateralen Reinnervation. Von Lewis und Mitarb. (1977) wurde allerdings ein Anstieg der axonalen Leitgeschwindigkeit beschrieben, nachdem Axone von "langsam" kontrahierenden muskulären Einheiten durch Kreuzinnervation zur Reinnervation "schneller" muskulärer Einheiten gebracht worden waren. Dies zeigt, daß Änderungen der Leitgeschwindigkeit prinzipiell möglich sind; unklar ist jedoch, ob dieser Alteration tatsächlich Änderungen der Membraneigenschaften oder aber lediglich Änderungen des axonalen Durchmessers bzw. der Motoneuron-Größe zugrunde liegen.

Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß sich die Axotomie einer motorischen Einheit auch auf benachbarte Motoneurone auswirkt und über eine direkte Veränderung der Membraneigenschaften deren Erregbarkeit verändert (Huizar und Mitarb., 1977). Diese Änderungen lassen sich bereits *vor* Loslösung ("somatic stripping") der Ia-Afferenzen primärer Muskelspindeln nachweisen, sind also nicht erst eine Folge dieser spezifischen Deafferentierung und der dadurch bedingten Reduktion des synaptischen Einganges (Mendell und Mitarb., 1976b).

Demyelinisierungen entlang des Axons können unabhängig von ihrer Genese zu erheblichen Störungen der Erregungsleitung bis hin zum vollständigen Leitungsblock führen (Übersicht bei McDonald, 1980). Von McDonald und Sears (1970) wurde ein intermittierender Leitungsblock ("lapsing") bei zentralen demyelinisierten Axonen beschrieben und von Dietz und Freund (1974) auch bei Patienten mit urämischer Neuropathie beobachtet. Obwohl üblicherweise in unregelmäßiger Folge auftretend, könnte dieses Phänomen eine Reduktion der durchschnittlichen Entladungsfrequenz bewirken. Die Tatsache jedoch, daß bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten keine wesentliche Häufung von Entladungsintervallen mit doppelter Intervalllänge zu erkennen war (2.2.2.4), spricht gegen einen wesentlichen Einfluß von dieser Seite. Da das o.g. "lapsing" bei relativ *akuten* Demyelinisierungen beschrieben wurde, jetzt aber *chronische* Neuropathien untersucht wurden, könnte in der unterschiedlichen Chronizität der Veränderungen die Erklärung für das Nichtauftreten intermittierender Leitungsstörungen liegen.

Über direkte Auswirkungen der Demyelinisierung auf die Erregbarkeit des Motoneurons gibt es bislang jedoch noch keine Untersuchungen. Die Tatsache, daß das motoneuronale Perikaryon selbst nicht mehr von der Markscheide umgeben ist, läßt eine durch Schwann-Zell-Schädigung bedingte Änderung der Erregbarkeit nicht als wahrscheinlich erscheinen. Saida und Mitarb. (1984) fanden allerdings, daß eine intraneural durch Antikörper-Injektion erzeugte Demyelinisierung nicht nur zu einem Leitungsblock, sondern darüber hinaus zu einer reversiblen Änderung der Erregbarkeit der Axonmembran führte. Für systemisch bedingte Entmarkungen liegen entsprechende Befunde noch nicht vor, so daß zur Zeit noch offen bleiben muß, ob eine generelle direkte Beeinflussung der Axon- und eventuell sogar Motoneuron-Erregbarkeit durch bloße Demyelinisierung erreicht werden kann.

Auswirkungen einer Änderung der extramotoneuronalen Einflußgrößen auf die Entladungseigenschaften

Die extramotoneuronalen Einflüsse auf die Erregbarkeit der Motoneurone haben als gemeinsame Endstrecke die Änderung des synaptischen Einganges. Bezüglich *struktureller* Veränderungen am synaptischen Eingang des Motoneurons wurden bereits oben Untersuchungen erwähnt, die nachwiesen, daß nach Läsionen des Axons eine Verarmung an exzitatorischen Synapsen im Bereich des zugehörigen motoneuronalen Perikaryons eintritt (Blinzinger und Kreuzberg, 1968; Mendell und Mitarb., 1976b), die allerdings nach Ausbildung einer Muskel-Reinnervation reversibel ist (Kuno und Mitarb., 1974b; Goldring und Mitarb., 1980). Dies schließt jedoch nicht aus, daß es dabei zu einer Umverteilung der Synapsen kommt, so daß eine gegenüber dem Vorzustand veränderte Verteilung der spezifischen Erregbarkeit im residuellen Motoneuronen-Pool resultiert. Solche Veränderungen könnten somit auf segmental-spinaler Ebene eine Adaptation der Rekrutierungsreihenfolge nach Untergang von Motoneuronen und damit zu einem gewissen Grad auch die erfolgreiche Reorganisation des Motoneuron-Pools im Verlauf von chronischen Neuropathien erklären, die in eigenen Untersuchungen festgestellt wurde (Herdmann und Mitarb., 1988).

Funktionell muß zwischen Änderungen der exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen unterschieden werden. Bezüglich der ersteren sind insbesondere die Ia-Muskelspindelafferenzen bedeutsam, die sowohl Auswirkungen auf die differentielle Erregbarkeit der Motoneurone wie auch auf die Kraftentwicklung haben können: Die Dichte von Ia-Muskelspindel-Afferenzen bei Motoneuronen der Katze variiert mit dem Typ der innervierten muskulären Einheit (Eccles und Mitarb., 1957; Burke und Mitarb., 1976); kleine "tonische" Einheiten unterliegen einer stärkeren Kontrolle durch die γ -Schleife als die größeren "phasischen" Einheiten. Unterschiede in der mittleren Größe der Einheiten, wie sie zwischen den Patientengruppen A und B gefunden wurden (3.2.2.2; Abb. 20), könnten demnach wegen des differenten Ia-Einganges die Unterschiede in der Erregbarkeit der Motoneurone in beiden Patientengruppen mit erklären. Für einen wesentlichen Beitrag der Ia-Afferenzen bei der Kraftentwicklung (Fukushima und Mitarb., 1976; Hulliger, 1984; Vallbo, 1979) sprechen vor allem Befunde über eine deutliche Reduktion der Maximalkraft bei

Unterbrechung der γ -Schleife (Hagbarth und Mitarb., 1986). Dies wäre bedeutsam für Paresen im Rahmen der hier untersuchten Neuropathien, bei denen der Muskel sehr viel häufiger an der Obergrenze seiner Kraft operiert als unter physiologischen Bedingungen. Ein Einfluß der Ia-Afferenzen ist natürlich nur anzunehmen, wenn tatsächlich eine *sensomotorische* Neuropathie vorliegt; dies ist vor allem in der Patientengruppe A der Fall, d.h. in der Gruppe mit reduzierter Nervenleitgeschwindigkeit, da diese Gruppe den größten Teil der Patienten mit HMSN Typ I einschließt, die von den untersuchten Erkrankungsformen klinisch mit den deutlichsten sensiblen Störungen einhergeht.

Der Stellenwert der rekurrenten Renshaw-Hemmung unter den hier untersuchten Bedingungen ist schwierig einschätzbar. Der bei Katzen gefundene größere Einfluß der Renshaw-Hemmung auf die kleineren "tonischen" motorischen Einheiten (Granit und Mitarb., 1957) wäre immerhin mit dem Befund der vergleichsweise niedrigeren Erregbarkeit der Motoneurone in der Patientengruppe A gut vereinbar, da diese im Mittel kleinere motorische Einheiten (3.2.2.2; Abb. 20) und somit wahrscheinlich auch kleinere Motoneurone aufweist sind als diejenigen in der Gruppe B .

Auf spinalem Niveau bleiben die retrograden Auswirkungen einer axonalen Schädigung nicht auf diejenigen Motoneurone beschränkt, deren Axone geschädigt wurden, sondern zeigen sich auch an benachbarten motorischen Einheiten (Goldring und Mitarb., 1980). Bei Amphibien wurde die noch weitergehende Beobachtung gemacht, daß nach Blockierung des axonalen Transportes durch Colchicin wie auch nach Axotomie eine axonale Aussprossung nicht nur auf der Seite der Läsion, sondern auch kontralateral in dem Segment stattfindet, das dem geschädigten Segment entspricht (Rotshenker und Reichert, 1980; Rotshenker, 1982). Obwohl solche spinalen Kompensationsvorgänge nicht unkritisch auf höherentwickelte Spezies übertragen werden können, geben sie doch einen Eindruck von der ausgeprägten "plastischen" Potenz im Bereich des Zentralnervensystems. Die Einflüsse von supraspinalen Zentren auf die Erregbarkeit von Motoneuronen haben sich besonders in Untersuchungen über deren Entladungsverhalten bei Patienten mit zentralen Paresen eindeutig gezeigt (Freund und Wita, 1971). Die dort erkennbaren Einflüsse könnten zusätzlich zu den bisher diskutierten Mechanismen Veränderungen der Erregbarkeit erklären.

Zusammenfassend bleiben als wahrscheinliche Mechanismen für die Veränderung der Entladungseigenschaften somit unmittelbare Modifikationen der Membraneigenschaften des Motoneurons als Antwort auf Läsionen des Axons, synaptische Umorganisationen auf spinaler Ebene, auch als Antwort auf einen veränderten afferenten Erregungsfluß, sowie möglicherweise die Entwicklung von motorischen Hilfs- oder Ersatzstrategien auf supraspinalen Niveau. Die bisherigen Erkenntnisse lassen jedoch derzeit noch keine Gewichtung dieser Einzelfaktoren zu.

4.2.4 *Auswirkungen des neuropathischen Läsionstyps auf die Verteilung der Muskelfasertypen*

Die Ansatzpunkte für Auswirkungen einer neuropathisch veränderten Nervenfunktion auf den innervierten Muskel sind eingangs dargestellt worden (1.2; 1.4.3). Durch eine selektive Schädigung "langsamer" motorischer Einheiten könnte es zum Beispiel zur Ausbildung eines "schnellen" Muskels kommen. Eintreten könnte eine solche Selektion ferner wegen der unterschiedlichen Reaktion von "schnellen" und "langsamen" Einheiten auf eine Axotomie (Kuno und Mitarb., 1974a und 1974b; Czeh und Mitarb., 1978): Schon bloßer Leitungsblock, erst recht aber eine Axotomie führte in diesen Untersuchungen zu einer signifikanten Verkürzung der Nach-Hyperpolarisation von vormalig "langsamen" motorischen Einheiten, deren Entladungsverhalten damit demjenigen der "schnellen" Einheiten ähnlich wurde. Diese Veränderungen unterblieben bei wiederholter elektrischer Stimulation. Die Übertragung dieser Situation auf die Neuropathien würde bedeuten, daß Typ-I-Motoneurone je nach der physiologischen Beanspruchung und Stimulation zu einem Entladungsverhalten gebracht werden, das demjenigen von Typ-II-Einheiten entspricht.

Läsionstyp-spezifische Unterschiede in der Ausprägung bestimmter Typcharakteristika von motorischen Einheiten könnten ebenso wie der signifikante Unterschied der mittleren Größe motorischer Einheiten von Patienten mit normalen und solchen mit reduzierten Leitgeschwindigkeiten (3.2.2.2; Abb. 20) die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Differenz der durchschnittlichen Entladungsraten erklären: Patienten mit verlangsamter axonaler Leitgeschwindigkeit (d.h. demyelinisierender Neuropathie) haben eine geringere

Zunahme der mittleren Potentialgröße der motorischen Einheiten als solche mit normaler Leitgeschwindigkeit (d.h. neuroaxonaler Neuropathie). Da die Leitgeschwindigkeit der Neurone mit der Größe der Einheiten (Freund und Mitarb., 1975; Borg und Mitarb., 1978) und diese mit dem physiologischen und biochemischen Eigenschaften der Einheiten dahingehend korreliert ist, daß große Einheiten vorwiegend vom "schnellen" Typ sind (Guth, 1968; Close, 1972; Buchthal und Schmalbruch, 1980; Burke, 1981; Henneman und Mendell, 1981), folgt, daß bei neuroaxonalen Neuropathien (mit durchschnittlich größeren Einheiten) im Mittel höhere Entladungsraten zu erwarten sind als bei demyelinisierenden Neuropathieformen. Dies entspricht den tatsächlichen Befunden (vgl. 4.2.3), daß die Einheiten bei Patienten mit demyelinisierenden Neuropathien hinsichtlich ihres physiologischen Verhaltens Typ-I-Eigenschaften haben und in den Fällen mit neuroaxonaler Neuropathie Typ-II-Charakteristika aufweisen.

Im Gegensatz zum "phasischen" Entladungsverhalten mit hohen Entladungsfrequenzen, das die größeren Typ-II-Einheiten unter experimenteller Stimulation im Tier zeigen (Granit und Mitarb., 1957; Kernell, 1966), entladen sie im natürlichen Gebrauch in menschlichen Hand- und Unterarmmuskeln während einer langsam ansteigenden Kontraktion deutlich langsamer und weniger dynamisch frequenzmoduliert als die kleineren Typ I-Einheiten (Freund und Mitarb., 1975). Die wesentliche Ursache dafür liegt darin, daß sie wegen ihrer Größe später als die kleinen Einheiten rekrutiert werden und den Frequenzspielraum unter diesen Bedingungen nicht ausnutzen. Unter pathologischen Bedingungen, wie sie bei den hier untersuchten chronischen Neuropathien vorliegen, ist aber denkbar, daß bei Neuropathien von neuroaxonalen Typ nach Atrophie eines wesentlichen Teiles von kleinen (Typ-I-) Einheiten die tonischen Entladungsschwelle der größeren (Typ-II-) Einheiten soweit abgesenkt wird, daß diese ihre typeigene Fähigkeit zur rascheren und "phasisch" modulierten Entladungsfolge anders als im Normalzustand ausnutzen können.

Die bisherigen Muskelfasertyp-differenzierenden Studien (Warmolts und Engel, 1972; Halonen und Mitarb., 1981) haben weder nach dem Atrophiegrad noch nach der Art der zugrundeliegenden Neuropathie unterschieden, so daß über eine läsionstypspezifische Veränderung der Fasertypzusammensetzung bislang keine histochemischen Belege vorliegen. Wegen der Modifizierbarkeit

der Muskelfasereigenschaften durch eine elektrische Stimulationsbehandlung (Übersicht bei Nix, 1986) hätte die Bestätigung von läsionstypspezifischen Änderungen der physiologischen Eigenschaften motorischer Einheiten unmittelbare therapeutische Konsequenzen für die Anwendung einer solchen Therapie auch bei chronischen Neuropathien. Vor dem klinischen Einsatz sind hierzu jedoch Bestätigungen der obigen Hypothese durch Langzeituntersuchungen an Tiermodellen chronischer Neuropathien erforderlich.

5 ZUSAMMENFASSUNG

1. Ziel der Arbeit war die Klärung der Frage, inwieweit der primäre Läsionstyp bei peripheren Neuropathien das Ergebnis der Nervenregeneration, Reinnervation der abhängigen Muskeln und der funktionellen Kompensation des motorischen Defizits beeinflusst. Die wesentlichen Einflußgrößen auf das Regenerationsverhalten des peripheren Nerven sollten unter den pathologischen Bedingungen einer experimentell beim Versuchstier induzierten, im Sinne des axonalen bzw. demyelinisierenden Schädigungstyp gut definierten Neuropathie erfaßt werden. Ferner sollten die möglichen Auswirkungen einer zusätzlichen demyelinisierenden Schädigung bei primär axonaler Läsion charakterisiert werden, da klinisch häufig Mischläsionen vorliegen.

2. Atrophische, *axonal* erkrankte Neurone zeigen im Vergleich zu Kontrollnerven eine deutliche Verzögerung im Auftreten der ersten Reinnervationszeichen in den vom entsprechenden Nerven versorgten Muskeln. Dies trifft aber nur zu, wenn das Ausmaß der axonalen Atrophie erheblich ist: Im Konstriktionsmodell bedeutet dies auf den Gesamtnerven bezogen, daß durch die proximale Kompression 60 bis 95 % der motorischen Fasern dieses Nerven degeneriert sein müssen. Erst dann zeigen die verbleibenden 5 bis 40 % (atrophischen) Fasern eine signifikante Verzögerung in der Reinnervation. Die Latenzzeit bis zum Einsetzen der Reinnervation ist in diesen Fällen um mehr als 20 % verlängert. Sobald ein erstes Reinnervationspotential aufgetreten ist, verläuft die weitere Regeneration auch in den stark atrophischen Nervenfasern ungestört. Die einzelne Nervenfasern ist also trotz ihrer deutlichen Atrophie und einer erheblichen Funktionseinbuße des Gesamtnerven erstaunlich robust bezüglich ihrer regenerativen Kapazität.

3. Während demnach eine schwere *axonale* Neuropathie zu einer signifikanten Verzögerung der Regeneration des Nerven führt, ergeben die entsprechenden Untersuchungen bei einer immunologisch induzierten entzündlichen *demyelinisierenden* Neuropathie weder eine Verlängerung der Latenzzeit bis zum Auftreten des ersten Reinnervationspotentials noch eine Beeinträchtigung des weiteren Regenerationsverlaufes einschließlich der Markscheidenbildung, obwohl gleichzeitig bei Fasern mit ausgereifter Myelinscheide Entmarkungen zu erkennen sind.

4. Bei der experimentellen Überlagerung einer (diphtherisch induzierten) Demyelinisierung auf eine primär axonale Neuropathie wird gezeigt, daß Neurone mit axonaler Läsion bereits auf subklinische Demyelinisierungs-Attacken mit der Ausbildung einer manifesten Demyelinisierung reagieren; diese läßt sich elektrophysiologisch und histologisch nachweisen. Ein zusätzliches demyelinisierendes Agens fördert somit selbst in Dosen, die selbst zu keiner Entmarkung führen, das Auftreten einer *sekundären* Demyelinisierung. Aus den Reinnervations-Befunden kann aber geschlossen werden, daß diese dennoch kaum zu einer zusätzlichen Verzögerung der Regeneration führt. Hinsichtlich der Regenerationsfähigkeit im peripheren Nervensystem wird damit erstmals gezeigt, daß dem Ausmaß einer Schädigung des *Axons* die ausschlaggebende Bedeutung bei der Regeneration zukommt.

5. Die zweite zu untersuchende Frage war die Abhängigkeit der Adaptations- und Kompensationsprozesse im neuromuskulären System von der Art der neuropathischen Schädigung. Die Befunde zeigen, daß diese Veränderungen mehrschichtig sind und den Muskel selbst, das Motoneuron sowie dessen spinale und supraspinale Ansteuerung betreffen. Der Vergleich zwischen der nach der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials geschätzten Größe des Muskels und der maximalen Willkürkraft läßt Unterschiede in der Kraftgenerierung erkennen: Patienten, deren Neuropathie durch eine Reduktion der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit gekennzeichnet ist und somit die elektrophysiologischen Merkmale einer Demyelinisierung aufweist, generieren nur unterdurchschnittliche Maximalkräfte.

6. Erstmals wird damit gezeigt, daß Entladungsverhalten und Kraftproduktion der einzelnen motorischen Einheiten einerseits bestimmt sind durch *unspezifische*, für jeden Neuropathietyp bedeutsame, und andererseits durch *spezifische*, d.h. an den Neuropathietyp gebundene Faktoren.

7. Die Entladungsraten motorischer Einheiten steigen *unspezifisch* mit dem Grad der Parese des Gesamtmuskels an.

8. Die *spezifischen* Entladungseigenschaften der motorischen Einheiten sind hingegen abhängig von der Art bzw. der Ätiologie der zugrundeliegenden Neuropathie. Der determinierende Faktor ist dabei die Leitgeschwindigkeit des

zur Einheit gehörenden motoneuronalen Axons. Je niedriger die Leitgeschwindigkeit, desto ausgedehnter ist der Kraftbereich der Rekrutierung neuer Einheiten und desto niedriger sind Rekrutierungsfrequenz, Frequenzmodulation und Maximalfrequenz der Einheiten.

9. Die unterschiedlichen jeweils dominierenden physiologischen Eigenschaften der motorischen Einheiten lassen sich den bekannten histochemischen, biochemischen und physiologischen Muskelfasertypen 1 bzw. 2 zuordnen und zeigen ein Entladungsverhalten, das den in Grenzen entsprechenden motoneuronalen Typen I bzw. II vergleichbar ist. Bei demyelinisierenden Neuropathien überwiegen die motorischen Einheiten mit Typ-I-, bei neuroaxonalen Neuropathien diejenigen mit Typ-II-Eigenschaften.

10. Der Läsionstyp der Neuropathie hat somit nicht nur direkte Auswirkungen auf die Aussichten für die Regeneration, sondern bestimmt wegen der Selektion bzw. bevorzugten Entwicklung bestimmter Eigenschaften der verbleibenden motorischen Einheiten in spezifischer Weise auch die Art der Kompensation des eingetretenen Kraftdefizits.

11. Periphere neurogene Paresen stellen somit nicht nur histopathologisch, sondern auch in funktioneller Hinsicht *kein* einheitliches Krankheitssymptom dar. Aus den Läsionstyp-spezifischen Charakteristika ergeben sich neue Ansatzpunkte für das Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen der Neuropathien. Die Untersuchungstechnik ist in Zweifelsfällen diagnostisch nutzbar und eröffnet auch therapeutisch neue Perspektiven.

6 AUSBLICK

6.1 Mögliche Bedeutung der Befunde für die Diagnostik peripherer Neuropathien

Mit Hilfe des hier dargestellten Vergleiches von Eigenschaften des Gesamtmuskels mit den Entladungseigenschaften seiner motorischen Einheiten ist es unter Umgehung des seit Jahren wegen seiner methodischen Mängel heftig umstrittenen Versuches, die Zahl der in einem Muskel verbliebenen motorischen Einheiten zu bestimmten, möglich, eine Aussage über Arbeitsweise des pathologisch veränderten Muskels zu machen. Ferner folgt aus den Befunden, daß selbst eine genaue Kenntnis der Zahl der erhaltenen Einheiten allein keine praktisch relevante Information darstellt, da die als differierend erkannten kontraktilen Eigenschaften der Muskelfasern und die Mechanismen der Kraftgenerierung zusätzlich wichtige Faktoren sind. Erst die Kenntnis dieser Aspekte ermöglicht eine sinnvolle Abschätzung des vorhandenen funktionellen Defizits und eine Einschätzung der Kompensationsmöglichkeiten.

Mit einer Vertiefung des pathophysiologischen Verständnisses verbunden ist der diagnostische Wert der beschriebenen Methodik für die neurophysiologische Differenzierung neuroaxonaler und demyelinisierender Neuropathieformen. Das bisher als verlässlich angesehene Kriterium für eine Entmarkung, die Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit, ist als unspezifisch anzusehen, da sie nicht zwischen einer primären Demyelinisierung auf der einen und einer sekundären Entmarkung bei primär axonaler Atrophie auf der anderen Seite differenzieren kann. Bislang unbekannt ist, ob die methodisch erheblich schwieriger als die Leitgeschwindigkeit zu erfassenden Entmarkungs-Charakteristika wie die Reduktion der Übertragungssicherheit für hochfrequente Reizserien, Verlängerung der Refraktärzeit und Analyse eines permanenten oder intermittierenden Leitungsblocks hier hilfreich sein können. Stehen jedoch eine Kraftmeßeinrichtung und ein elektronischer Frequenzzähler - wie in dieser Arbeit verwendet - zur Verfügung, könnte bei der Elektromyographie eine Aufzeichnung der Entladungsraten der motorischen Einheiten erfolgen und nach der Rekrutierungsfrequenz und dem Frequenzmodulationsverhalten entsprechend den hier erarbeiteten Kriterien eine eindeutige Zuordnung zum Läsionstyp vorgenommen werden.

6.2 Wie kann das funktionelle Ergebnis der Nervenregeneration verbessert werden?

Aus den Befunden wird klar, daß die axonale Regenerationsfähigkeit und nicht ein eventuell aktives demyelinisierendes Agens für die Sicherung des Regenerations- und Reinnervationserfolges entscheidend ist. Bei einer Reihe von Neuropathien ist das Vorliegen einer axonalen Atrophie das wesentliche morphologische Kriterium für eine Voraussage über die erreichbare Qualität der Regeneration. Bei fast allen bekannten Fällen von toxischen und kompressiv bedingten Neuropathien geht die axonale Atrophie mit einer Beeinträchtigung des axoplasmalen Transportes einher. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um die naheliegende Kausalität dieses Zusammenhanges zu erkunden und festzustellen, ob eventuell mögliche Beschleunigungen des axoplasmalen Transportes hier Abhilfe schaffen können.

Als Konsequenz für präventive und therapeutische Bemühungen ergibt sich, daß in erster Linie die axonale Funktionsfähigkeit sichergestellt werden muß. Die Verhütung bzw. die Behebung der Ursachen einer axonalen Atrophie ist der entscheidende Schritt zur Besserung der Voraussetzungen für eine erfolgreiche Regeneration und Reinnervation im peripheren Nervensystem. Bislang läßt sich dies jedoch nur für kompressive Nervenschädigungen operativ beeinflussen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Aitken, J.T.; Thomas, P.K.: Retrograde changes in fibre size following nerve section. *J. Anat.* **96**:1 - 22, 1962
- Anderson, M.H., Fullerton, P.M.; Gilliatt, R.W.; Hern, J.E.C.: Changes in the forearm associated with median nerve compression at the wrist in the guinea-pig. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **33**:70 - 79, 1970
- Ando, K.; Hashimoto, K.: Accumulation of (¹⁴C)acrylamide in mouse nerve tissue. *Proc. Osaka Prefect. Inst. Publ. Hlth.* **10**: 7, 1972; zit. nach Ludin, H.-P.; Tackmann, W.: *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme, 1984, S. 28
- Appelberg, B.; Emonet-Dénand, F.: Motor units in the first superficial lumbrical muscle of the cat. *J. Neurophysiol.* **30**:154 - 160, 1967
- Asbury, A.K.; Cox, S.C.; Kanada, D.: ³H-leucine incorporation in acrylamide neuropathy in the mouse. *Neurology* **23**:406, 1973
- Baba, M.; Fowler, C.J.; Jacobs, J.M.; Gilliatt, R.W.: Changes in peripheral nerve fibres distal to a constriction. *J. Neurol. Sci.* **54**:197 - 208, 1982
- Baba, M.; Gilliatt, R.W.; Jacobs, J.M.: Recovery of distal changes after nerve constriction by a ligature. *J. Neurol. Sci.* **60**:235 - 246, 1983
- Baba, M.; Gilliatt, R.W.; Harding, A.E.; Reiners, K.: Demyelination following diphtheria toxin in the presence of axonal atrophy. *J. Neurol. Sci.* **64**:199 - 211, 1984
- Ballin, R.H.M.; Thomas, P.K.: Changes at the nodes of Ranvier during Wallerian degeneration: an electron microscope study. *Acta Neuropathol.* **14**:237 - 249, 1969
- Behse, F.; Buchthal, F.; Carlsen, F.: Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **40**:1072 - 1082, 1977
- Benoit, P.; Changeux, J.P.: Consequences of blocking the nerve with a local anaesthetic on the evolution of multiinnervation at the regenerating neuromuscular junction in the rat. *Brain Res.* **149**:89 - 96, 1978
- Bigland, B.; Lippold, O.C.J.: Motor unit activity in the voluntary contraction of muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **125**:322 - 335, 1954
- Blinzinger, K.; Kreutzberg, G.: Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* **85**:145 - 157, 1968

- Borg, J.; Grimby, L.; Hannerz, J.: Axonal conduction velocity and voluntary discharge properties of individual short toe extensor motor units in man. *J. Physiol. (Lond.)* **277**:143 - 152, 1978
- Bradley, W.G.; Williams, M.H.: Axoplasmic flow in axonal neuropathies. I. Axoplasmic flow in cats with acrylamide neuropathies. *Brain* **96**:235 - 246, 1973
- Brooke, M.H.; Kaiser, K.K.: Three 'myosin ATPase' systems: The nature of their pH liability and sulphhydryl dependence. *J. Histochem. Cytochem.* **18**:670 - 672, 1970
- Brown, M.C.; Lunn, E.R.: Mechanism of interaction between motoneurons and muscles, in Evered, D. und Whelan, J. (Hrsg.): *Plasticity of the neuromuscular system*. Chichester: Wiley (Ciba Foundation Symposion 138), 1988, S. 78 - 96
- Brown, W.F.; Milner-Brown, H.S.: Some electrical properties of motor units and their effects on the methods of estimating motor unit numbers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **39**:249 - 257, 1976
- Bruch, C.: Über die Regeneration durchschnittener Nerven. *Zt. Wiss. Zool.* **6**:135 - 138, 1855
- Buchthal, F.; Schmalbruch, H.: Motor unit of mammalian muscle. *Physiol. Rev.* **60**:90 - 120, 1980
- Büdingen, H.J., Freund H.-J.: The relationship between the rate of rise of isometric tension and motor unit recruitment in a human forearm muscle. *Pflügers Arch.* **362**:61 - 67, 1976
- Buller, A.J.; Eccles, J.C.; Eccles, R.M.: Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J. Physiol. (Lond.)* **150**:417 - 439, 1960
- Burke, R.E.: Motor unit types of cat triceps surae muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **193**:141 - 160, 1967
- Burke, R.E.: Motor units: anatomy, physiology, and functional organization. In Brooks V.B. (Hrsg.): *Handbook of Physiology*. The nervous system. Vol. 2. Motor control. Bethesda, Md.: American Physiological Society, 1981, S. 2345 - 2422
- Burke, R.E.; Levine, D.N.; Zajac, F.E.; Tsairis, P.; Engel, W.K.: Mammalian motor units; physiological histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius. *Science* **174**:709 - 712, 1971
- Burke, R.E.; Rudomin, P.: Spinal neurons and synapses. In Kandel, E.R. (Hrsg.): *Handbook of Physiology*. Sect. 1, Vol. I. The nervous system: The cellular biology of neurons. Washington D.C.: American Physiological Society, 1977, S. 877 - 944

- Burke, R.E.; Rymer, W.Z.; Walsh, J.V.jr.: Relative strength of synaptic input from short-latency pathways to motor units of defined type in cat medial gastrocnemius. *J. Neurophysiol.* **39**:447 - 458, 1976
- Calderwood, J.W.; Dickie, W.R.: Tourniquet paresthesia complicating tendon grafting. *Hand* **4**: 53 - 55, 1972
- Cammermeyer, J.: Astroglial changes during retrograde atrophy of nucleus facialis in mice. *J. Comp. Neurol.* **102**:133 - 150, 1955
- Cavanagh, J.B.: The significance of the "dying-back" process in experimental and human neurological disease. *Int. Rev. Exp. Pathol.* **7**:219 - 267, 1964
- Cavanagh, J.B.: Peripheral neuropathy caused by chemical agents. *C.R.C. Crit. Rev. Toxicol.* **3**:365 -417, 1973
- Cavanagh, J.B.: The "dying-back" process. A common denominator in many naturally occurring and toxic neuropathies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **103**:659 - 664, 1979
- Cavanagh, J.B.; Chen, F.C.K.: Amino acid incorporation into protein during the »silent phase« before organomercury and p-bromophenylacetylurea neuropathy in the rat. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **19**:216 -224, 1971
- Cavanagh, J.B.; Gysbers, M.F.: "Dying back" above a nerve ligature produced by acrylamide. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **51**:169 - 177, 1980
- Cavanagh, J.B.; Jacobs, J.M.: Some quantitative aspects of diphtheric neuropathy. *Brit. J. Exp. Path.* **45**:309 - 322, 1964
- Close R.: Dynamic properties of mammalian skeletal muscle. *Physiol. Rev.* **52**:129 - 197, 1972
- Collier, R.J.; Pappenheimer, A.M.: Studies on the mode of action of diphtheria toxin. II. Effect of toxin on amino acid incorporation in cell-free systems. *J. Exp. Med.* **120**:1019 - 1039, 1964
- Cragg, B.G.; Thomas, P.K.: Changes in conduction velocity and fibre size proximal to peripheral nerve lesions. *J. Physiol. (Lond.)* **157**:315 - 327, 1961
- Cragg, B.G.; Thomas, P.K.: The conduction velocity of regenerated peripheral nerve fibres. *J. Physiol. (Lond.)* **171**:164 - 175, 1964
- Cullheim, S.: Relations between cell body size, axon diameter and axon conduction velocity of cat sciatic alpha-motoneurons stained with horseradish peroxidase. *Neurosci. Lett.* **8**:17 - 20, 1978

- Czeh, G; Gallego, R.; Kudo, N.; Kuno, M.: Evidence for the maintenance of motoneurone properties by muscle activity. *J. Physiol. (Lond.)* **281**:239 - 252, 1978
- Denny-Brown, D.: On the nature of postural reflexes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **104**:252 - 301, 1929
- Desmedt, J.E.; Godaux, E.: Ballistic contractions in man: Characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **264**:673 - 694, 1977
- Dietz, V.; Freund, H.-J.: Entladungsverhalten einzelner motorischer Einheiten bei urämischen Patienten. Ein Beitrag zur Frühdiagnose demyelinisierender Polyneuropathien. *J. Neurol.* **207**:255 - 269, 1974
- Dietz, V.; Büdingen, H.J.; Hillesheimer, W.; Freund, H.-J.: Discharge characteristics of single motor fibres of hand muscles in lower motoneurone diseases and myopathies. In Kunze, K. and Desmedt, J.E. (Hrsg.): *Studies on neuromuscular diseases*. Proc. Int. Symp. Giessen 1973. Basel: Karger, 1975, S. 122 - 127
- Di Gregorio, F.; Siliprandi, R.; Lini, E.; Schiavinato, A.; Zanoni, R.; Gorio, A: Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation in experimental diabetes: a comparison between normal and alloxan treated rats. In Delwaide, P.J. und Gorio, A.: *Clinical Neurophysiology in Peripheral Neuropathies*. Restorative Neurology Vol. 3, Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1985, S. 1 - 22
- Dorfman, S.H.; Fry, J.M.; Silberberg, D.H. et al: Cerebroside antibody titers in antisera capable of myelination inhibition and demyelination. *Brain Res.* **147**:410 - 415, 1978
- Dubose, L.; Schelhorn, T.B.; Clamann, H.P.: Changes in contractile speed of cat motor units during activity. *Muscle Nerve* **10**:744 - 752, 1987
- Duce, I.R.; Keen, P.: A light and electron microscope study of changes occurring at the cut ends following section of the dorsal roots of rat spinal nerves. *Cell Tissue Res.* **170**: 491 - 505, 1976
- Dyck, P.J.: Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. In Dyck, P.J.; Thomas, P.K.; Lambert, E.H.; Bunge, R. (Hrsg.): *Peripheral Neuropathy*. Vol. II, Philadelphia: Saunders, 1984, S. 1600 - 1655
- Dyck, P.J.; Johnson, W.J.; Lambert, E.H.; O'Brien, P.C.: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Proc. Mayo Clin.* **46**:400 - 431, 1971
- Dyck, P.J.; Lais, A.C.; Offord, K.P.: The nature of myelinated nerve fibre degeneration in dominantly inherited hypertrophic neuropathy. *Proc. Mayo Clin.* **49**:34 - 39, 1974
- Dyck, P.J.; Lais, A.C.; Karnes, J.L.; Sparks, M; Hunder, H.; Low, P.A.; Windebank, A.J.: Permanent axotomy, a model of axonal atrophy and secondary segmental demyelination and remyelination. *Ann. Neurol.* **9**:575 - 583, 1981

- Eccles, J.C.: Chromatolysis of neurones after axon section. In Dimitrijevic, M.; Kakulas, B.A.; Vrbová, G.: *Recent achievements in restorative neurology 2: Progressive neuromuscular diseases*. Basel: Karger, 1986, S. 318 - 331
- Eccles, J.C.; Eccles, R.M.; Lundberg, A.: The convergence of monosynaptic excitatory afferents on to many different species of alpha motoneurons. *J. Physiol. (Lond.)* **137**:22 - 50, 1957
- Edds, M.V.: Collateral nerve regeneration. *Q. Rev. Biol.* **28**:260 - 276, 1953
- Edström, L.; Kugelberg, E.: Histochemical composition, distribution of fibres and fatiguability of single motor units. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **31**:424 - 433, 1968
- Ekstedt, J.; Stålberg, E.: How the size of the needle electrode leading-off surface influences the shape of the single muscle fibre action potential in electromyography. *Computer Prog. Biomed.* **3**:204 - 212, 1973
- Engel, W.K.: Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types. *Arch. Neurol.* **22**:97 - 117, 1970
- England, J.; Asbury, A.K.; Said, G.; Sumner, A.J.: Differential intoxication of motor neurons versus dorsal root ganglion cells follows retrograde axoplasmic transport of doxorubicin (Adriamycin). *Neurology (Suppl.1)* **36**:293 - 294, 1986
- Foehring, R.C.; Sypert, G.W.; Munson, J.B.: Interactions between motoneurons and the muscle fibers they innervate. In Gordon, T.; Stein, R.B.; Smith, P.A. (Hrsg.): *The current status of peripheral nerve regeneration*. New York: Alan Liss, 1988, S. 287 - 296
- Fowler, T.J.; Ochoa, J.: Unmyelinated fibers in normal and compressed peripheral nerves of the baboon: A quantitative electron microscopic study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **1**:247 - 265, 1975
- Freund, H.-J.; Büdingen, H.-J.; Dietz, V.: Activity of single motor units from human forearm muscles during voluntary isometric contractions. *J. Neurophysiol.* **38**:933 - 946, 1975
- Freund H.-J.; Dietz V.; Wita C.W.; Kapp H.: Discharge characteristics of single motor units in normal subjects and patients with supraspinal motor disturbances, in Desmedt, J.E. (Hrsg.): *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Vol 3. Basel: Karger, 1973, S. 242 - 250
- Freund, H.-J.; Wita, C.W.: Computeranalyse des Intervallmusters einzelner motorischer Einheiten bei Gesunden und Patienten mit supraspinalen motorischen Störungen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **214**:56 - 57, 1971
- Fry, J.M.; Lisak, R.P.; Manning, M.G.; Silberberg, D.H.: Serological techniques for detection of antibodies to galactocerebroside. *J. Immunol. Meth.* **11**:185 - 193, 1976

Fukushima, K.; Taniguchi, K.; Kamishima, Y.; Kato, M.: Peripheral factors contributing to the volitional control of firing rates of human motor units. *Neurosci. Lett.* **3**:33 - 36, 1976

Gath, I.; Stålberg, E.: Frequency and time domain characteristics of single muscle fibre action potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **39**:371 - 376, 1975

Gold, B.G.; Griffin, J.W.; Price, D.L.: Slow axonal transport in acrylamide neuropathy: different abnormalities produced by single dose and continuous administration. *J. Neurosci.* **5**:1755 - 1768, 1985

Goldring, J.M.; Kuno, M.; Nunez, R.; Snider, W.D.: Reaction of synapses on motoneurons to section and restoration of peripheral of peripheral sensory connections in the cat. *J. Physiol. (Lond.)* **309**:185 - 198, 1980

Gordon, T.; Bambrick, L.; Orozco, R.: Comparison of injury and development in the neuromuscular system. In Evered, D. und Whelan, J. (Hrsg.): *Plasticity of the neuromuscular system*. Chichester: Wiley (Ciba Foundation Symposion 138), 1988, S. 210 - 226

Granit, R.; Haase, J.; Rutledge, L.T.: Recurrent inhibition in relation to frequency of firing and limitation of discharge rate of extensor motor neurons. *J. Physiol. (Lond.)* **154**:308 - 328, 1960

Granit, R.; Henatsch, H.-D.; Steg, G.: Tonic and phasic ventral horn cells differentiated by post-tetanic potentiation in cat extensors. *Acta Physiol. Scand.* **37**: 114 - 126, 1956

Granit, R.; Kernell, D.; Smith, R.S.: Delayed depolarisation and the repetitive response to intracellular stimulation of mammalian motoneurons. *J. Physiol. (Lond.)* **287**:33 - 43, 1963

Granit, R.; Pascoe, J.E.; Steg, G.: The behaviour of tonic alpha and gamma motoneurons during stimulation of recurrent collaterals. *J. Physiol. (Lond.)* **138**:381 - 400, 1957

Granit, R.; Phillips, C.G.; Skoglund, S.; Steg, G.: Differentiation of tonic from phasic alpha ventral horn cells by stretch, pinna and crossed extensor reflexes. *J. Neurophysiol.* **20**:470 - 481, 1957

Greenfield, J.G.: *The spinocerebellar degenerations*. Oxford: Blackwell, 1954

Griffin, J.W.; Price, D.C.; Drachman, D.B.: Impaired axonal regeneration in acrylamide intoxication. *J. Neurobiol.* **8**:355 - 370, 1977

Grillner, S.; Udo, M.: Recruitment in the tonic stretch reflex. *Acta Physiol. Scand.* **81**:571 - 573, 1971

Grinnell, A.D.: Trophic interaction between nerve and muscle. In Engel, A.G.; Banker, B.Q. (Hrsg.): *Myology - Basic and Clinical*. Chapter 12. New York u.a.: McGraw-Hill, 1986, S. 359 - 391

- Guth, L.: "Trophic" influences of nerve on muscle. *Physiol. Rev.* **48**:645 - 687, 1968
- Haftek, J.; Thomas, P.K.: Electron-microscope observations of the effects of localized crush injuries on the connective tissues of peripheral nerves. *J. Anat.* **103**:233 - 243, 1968
- Hagbarth, K.E.; Kunesch, E.J.; Nordin, M.; Schmidt, R.; Wallin, E.U.: Gamma loop contributing to maximal voluntary contractions in man. *J. Physiol. (Lond.)* **380**:575 - 591, 1986
- Håkansson, C.H.: Action potentials recorded intra- and extracellularly from the isolated frog muscle fibre in Ringer's solution and in air. *Acta Physiol. Scand.* **39**:291 - 312, 1957
- Hallpike, J.F.; Adams, C.W.M.; Bayliss, O.B.: Histochemistry of myelin. IX. Neutral and acid proteinases in early Wallerian degeneration. *Histochem. J.* **2**:209 - 218, 1970
- Halonen, J.P.; Falck, B.; Kalimo, H.: The firing rate of motor units in neuromuscular disorders. *J. Neurol.* **225**:269 - 276, 1981
- Hannerz, J.: Discharge properties of motor units in relation to recruitment order in voluntary contractions. *Acta Physiol. Scand.* **91**:374 - 384, 1974
- Hatze, H.: The relative contribution of motor unit recruitment and rate coding to the production of static isometric muscle force. *Biol. Cybernetics* **27**:21 - 25, 1977
- Henatsch, H.-D.; Schulte, F.J.; Busch, G.: Wandelbarkeit der tonisch-phasischen Reaktionstypen einzelner Extensor-Motoneurone bei Variation ihrer Antriebe. *Pflügers Arch.* **270**:161 - 173, 1959
- Henneman, E.: Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science* **126**:1345 - 1347, 1957
- Henneman, E.; Somjen, G.; Carpenter, D.O.: Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J. Neurophysiol.* **28**:560 - 580, 1965
- Henneman, E.; Mendell, L.M.: Functional organization of motoneuron pool and its inputs. In Brooks, V.B. (Hrsg.): *Handbook of Physiology*. The nervous system. Vol. 2. Motor control. Bethesda, Md., American Physiological Society, 1981, S. 2423 - 2507
- Herdmann, J.; Reiners, K.; Freund, H.-J.: Die Abhängigkeit der Aktionspotentialamplitude motorischer Einheiten von der Rekrutierungsschwelle: Implikationen für die Elektromyographie. *EEG-EMG* **17**:140 - 146, 1986
- Herdmann, J.; Reiners, K.; Freund, H.-J.: Motor unit recruitment order in neuropathic disease. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.* **28**:53 - 60, 1988
- Hoffman, P.N.; Griffin, J.W.; Price, D.L.: Control of axonal caliber by neurofilament transport. *J. Cell Biol.* **99**:705 - 714, 1984

- Holmes, W.: The repair of nerves by suture. *J. Hist. Med.* **6**:44 - 63, 1951
- Huizar, P.; Kuno, M.; Kudo, N.; Miyata, Y.: Reaction of intact spinal motoneurons to partial denervation of the muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **265**:175 - 191, 1977
- Hulliger, M.: The mammalian muscle spindle and its central control. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **101**:1-110, 1984
- Jakobsen, J.; Sidenius, P.: Early and dose-dependent decrease of retrograde axonal transport in acrylamide-intoxicated rats. *J. Neurochem.* **40**:447 - 454, 1983
- Johnson, M.A.; Polgar, J.; Weightman, D.; Appleton, D.: Data of the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* **18**:111-129, 1973
- Kaesler, H.E.: Die experimentelle diphtherische Polyneuritis. Basel: Karger, 1963
- Kernell, D.: Input resistance, electrical excitability and size of ventral horn cells in cat spinal cord. *Science* **152**:1637 - 1640, 1966
- Kernell, D.; Monster, R.W.: Threshold current for repetitive impulse firing in motoneurons innervating muscle fibres of different fatigue sensitivity in the cat. *Brain Res.* **229**:193 - 196, 1981
- Kernell, D.; Zwaagstra, B.: Input conductance, axonal conduction velocity and cell size among hindlimb motoneurons of the cat. *Brain Res.* **204**:311 - 326, 1981
- Kimura, J.: *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and Practice*. Chapter 12. Philadelphia: F.A. Davis, 1983, S. 235 - 257
- Korthals, J.K.; Korthals, M.A.; Wisniewski, H.M.: Peripheral nerve ischemia, Part 2. Accumulation of organelles. *Ann. Neurol.* **4**:487 - 498, 1978
- Krurup, C.; Gilliat, R.W.: Some effects of prolonged constriction on nerve regeneration in the rabbit. *J. Neurol. Sci.* **68**:1 - 14, 1985
- Krücke, W.: Pathologie des peripheren Nerven. In Olivecrona, H.; Tönnis, W.; Krenkel, W. (Hrsg.): *Handbuch der Neurochirurgie*, Bd. 7/3. Berlin: Springer, 1974
- Kuno, M.; Llinas, R.: Enhancement of synaptic transmission by dendritic potentials in chromatolysed motoneurons of the cat. *J. Physiol. (Lond.)* **210**:807 - 821, 1970
- Kuno, M.; Miyata, Y.; Munoz-Martinez, E.J.: Differential reaction of fast and slow alpha-motoneurons to axotomy. *J. Physiol. (Lond.)* **240**:725 - 739, 1974a
- Kuno, M.; Miyata, Y.; Munoz-Martinez, E.J.: Properties of fast and slow alpha motoneurons following motor reinnervation. *J. Physiol. (Lond.)* **242**:273 - 288, 1974b

- Lenman, J.A.R.: Quantitative electromyographic changes associated with muscular weakness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 22:306 - 310, 1959
- Lent, E.: Beiträge zur Lehre von der Regeneration durchschnittener Nerven. *Zt. Wiss. Zool.* 7:145 - 153, 1856
- Lewis, D.M.; Bagust, J.; Webb, S.N.; Westerman, R.A.; Finol, H.J.: Axon conduction velocity modified by reinnervation of mammalian muscle. *Nature* 270:745 - 746, 1977
- Lewis, D.M.; Al-Amoody, W.S.; Rosendorff, C.: Stimulation of denervated muscle: what do isometric and isotonic recordings tell us? In Nix, W.A.; Vrbová, G. (Hrsg.): *Electrical stimulation and neuromuscular disorders*. Berlin: Springer, 1986, S. 101 - 113
- Logigian, E.L.; Hefter, H.H.; Reiners, K.; Freund, H.-J.: Neurophysiology of fastest voluntary muscle contraction in hereditary neuropathy. *Ann. Neurol.* 27:3 - 11, 1990
- Lømø, T.; Westgaard, R.; Dahl, H.: Contractile properties of muscle: control by pattern of muscle activity in the rat. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol)* 187:99 - 103, 1974
- Lubinska, L.: Demyelination and remyelination in the proximal parts of regenerating nerve fibres. *J. Comp. Neurol.* 117:275 - 289, 1961
- Lubinska, L.: Patterns of Wallerian degeneration of myelinated fibres in short and long peripheral stumps and in isolated segments of rat phrenic nerve. Interpretation of the role of axoplasmic flow of the trophic factor. *Brain Res.* 233:227 - 240, 1982
- Ludin, H.-P.: *Praktische Elektromyographie*. Stuttgart: Enke, 1976, S. 58 - 63
- Malbousson, A.M.B.; Ghabriel, M.N.; Alt, G.: The non-directional pattern of axonal changes in Wallerian degeneration: a computer-aided morphometric analysis. *J. Anat.* 139:159 - 174, 1984
- Matthews, M.R.; Nelson, V.H.: Detachment of structurally intact nerve endings from chromatolytic neurones of rat superior cervical ganglion during the depression of synaptic transmission induced by post-ganglionic axotomy. *J. Physiol. (Lond.)* 245:91 - 135, 1975
- McComas, A.J.; Fawcett, P.R.W.; Campbell, M.J.; Sica, R.E.P.: Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 34:121 - 131, 1971
- McDonald, W.I.: Physiological consequences of demyelination. In Sumner, A.J.: *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders, 1980, S. 265 - 286
- McDonald, W.I.; Sears, T.A.: The effects of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. *Brain* 93:583 - 598, 1970

- Medori, R.; Autilio-Gambetti, L.; Jenich, H.; Gambetti, P.: Changes in axon size and slow axonal transport are related in experimental diabetic neuropathy. *Neurology* **38**:597 - 601, 1988
- Meier, C.; Maibach, R.; Isler, W.; Bischoff, A.: Dynamic aspects of peripheral nerve changes in progressive neural muscular atrophy. *J. Neurol.* **211**:111 - 124, 1976
- Mendell, J.R.; Saida, K.; Weiss, H.S.; Savage, R.: Methyl-n-butyl-ketone-induced changes in fast axonal transport. *Neurology* **26**: 349, 1976a
- Mendell, L.M.; Munson, J.B.; Scott, J.G.: Alterations of synapses on axotomized motoneurons. *J. Physiol. (Lond.)* **255**:67 - 79, 1976b
- Millesi, H.: Interfascicular nerve repair and secondary repair with nerve grafts. In Jewett, D.L., McCarroll, H.R.jr. (Hrsg.): *Nerve repair and regeneration - its clinical and experimental basis*. St. Louis, Toronto, London: Mosby, 1980, S. 299 - 319
- Miller, R.G.; Mirka, A.; Maxfield, M.: Rate of tension development in isometric contractions of a human hand muscle. *Exp. Neurol.* **73**:267 - 285, 1981
- Miller, R.G.; Sherratt, M.: Firing rates of human motor units in partially denervated muscle. *Neurology* **28**:1241 - 1248, 1978
- Milner-Brown, H.S.; Brown, W.F.: New methods of estimating the number of motor units in a muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **39**:258 - 265, 1976
- Milner-Brown, H.S.; Stein, R.B.; Yemm, R.: The orderly recruitment of human motor units during voluntary contractions. *J. Physiol. (Lond.)* **230**:359 - 370, 1973a
- Milner-Brown, H.S.; Stein, R.B.; Yemm, R.: Changes in firing rate of human motor units during linearly changing voluntary isometric contractions. *J. Physiol. (Lond.)* **230**:371 - 390, 1973b
- Milner-Brown, H.S.; Stein, R.B.; Lee, R.G.: Pattern of recruiting human motor units in neuropathies and motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **37**:665 - 669, 1974a
- Milner-Brown, H.S.; Stein, R.B.; Lee, R.G.: Contractile and electrical properties of human motor units in neuropathies and motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **37**:670 - 676, 1974b
- Mitsumoto, H.: Axonal regeneration in wobbler motor neuron disease: Quantitative histologic and axonal transport studies. *Muscle Nerve* **8**:44 - 51, 1985
- Monster, W.A.; Chan, H.: Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. *J. Neurophysiol.* **40**:1432 - 1443, 1977

- Morgan-Hughes, J.A.; Sinclair, S.; Durston, J.H.J.: The pattern of peripheral nerve regeneration induced by a crush in rats with severe acrylamide neuropathy. *Brain* **97**:235 - 250, 1974
- Müller, J.: *Handbuch der Physiologie*. 4. Auflage, 1. Band, Drittes Buch. Coblenz: Hölscher, 1844; englische Ausgabe: *Elements of physiology*. (2 Bde.), London: Taylor and Walton, 1838 und 1842
- Millesi, H.: Microsurgical restoration of nerves and evaluation of results. In Delwaide, P.J.; Gorio, A. (Hrsg.): *Clinical neurophysiology in peripheral neuropathies*. Amsterdam: Elsevier, 1985, S. 67 - 90
- Neary, D.; Ochoa, J.; Gilliatt, R.W.: Subclinical entrapment neuropathy in man. *J. Neurol. Sci.* **24**:283 - 298, 1975
- Nissl, F.: Über die Veränderungen der Ganglienzellen am Facialiskern des Kaninchens nach Ausreißung der Nerven. *Allg. Z. Psychiatr.* **48**:197-198, 1892
- O'Brien, J.S.: Stability of myelin membrane. *Science* **147**:1099 - 1107, 1964
- O'Brien, R.A.D.; Ostberg, A.; Vrbová, G.: Observations on the elimination of polyneuronal innervation in developing muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **282**:571 - 582, 1978
- Ochoa, J.: Histopathology of common mononeuropathies. In Jewett, D.L., McCarroll, H.R.jr. (Hrsg.): *Nerve repair and regeneration - its clinical and experimental basis*. St. Louis, Toronto, London: Mosby, 1980, S. 36 - 57
- Ochoa, J.; Marotte, L.: Nature of the nerve lesion underlying chronic entrapment. *J. Neurol. Sci.* **19**:491 - 495, 1973
- Ochoa, J.; Fowler, T.J.; Gilliatt, R.W.: Anatomical changes in peripheral nerves compressed by a pneumatic tourniquet. *J. Anat.* **113**:433 - 455, 1972
- Ochs, S.: Rate of fast axoplasmic transport in mammalian nerve fibres. *J. Physiol. (Lond.)* **227**:627 - 645, 1972
- Ochs, S.: The early history of nerve regeneration beginning with Cruikshank's observations in 1776. *Med. Hist.* **21**:261 - 274, 1977
- Olson, C.B.; Carpenter, D.O.; Henneman, E.: Orderly recruitment of muscle action potentials. *Arch. Neurol.* **19**:591 - 597, 1968
- Oppenheimer, D.R.: Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In Adams, J.H.; Corsellis, J.A.N.; Duchen, L.W. (Hrsg.): *Greenfield's Neuropathology*. 4th ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1984, S. 734

Paget, J.: Lectures on surgical pathology delivered at the Royal College of Surgeons of England. Vol. 1 (revised and edited by W. Turner), London: Brown, Green, Longman, 1853, S. 282

Petajan, J.H.: Clinical electromyographic studies of diseases of the motor unit. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **36**:395 - 401, 1974

Peter, J.B.; Barnard, R.J.; Edgereton, V.R.; Gillespie, C.A.; Stempel, K.E.: Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pig and rabbits. *Biochemistry* **11**:2627 - 2633, 1972

Pette, D., Vrbová, G.: Neural control of phenotypic expression in mammalian muscle fibres. *Muscle Nerve* **8**:676 - 689, 1985

Pette, D.; Staron, R.S.: Molecular basis of the phenotypic characteristics of mammalian muscle fibres. In Evered, D. und Whelan, J. (Hrsg.): *Plasticity of the neuromuscular system*. Chichester: Wiley (Ciba Foundation Symposium 138), 1988, S. 22 - 24

Philipeaux, J.; Vulpian, A.: Note sur des expériences démontrant que les nerfs séparés des centres nerveux peuvent après être altérés complètement se régénérer tout en demeurant isolés des ces centres, et recouvrir leurs propriétés physiologiques. *C. R. Hebd. Acad. Sci (Paris)* **59**:507 - 511, 1859

Pleasure, D.E.: Axoplasmic transport. In: Sumner, A.J.: *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders, 1980, S. 221 - 237

Pleasure, D.E.; Mishler, K.C.; Engel, W.K.: Axonal transport of proteins in experimental neuropathies. *Science* **166**:524 - 525, 1969

Price, D.L.; Cork, L.C.; Struble, R.G.; Kitt, C.A.; Walker, L.C.; Powers, R.E.; Whitehouse, P.J.; Griffin, J.W.: Dysfunction and death of neurons in human degenerative neurological diseases and in animal models. Discussion. In Bock, G.; O'Connor, M. (Hrsg.): *Selective neuronal death*. Chichester, Wiley, 1987, S. 43 - 48

Rasool, C.G.; Bradley, W.G.: Studies on axoplasmic transport of individual proteins. 1-acetylcholinesterase (AChE) in acrylamide neuropathy. *J. Neurochem.* **31**:419 - 425, 1978

Reichmann, H.; Pette, D.: A comparative microphotometric study of succinate dehydrogenase activity levels in type I, IIA and IIB fibres of mammalian and human muscles. *Histochemistry* **74**:27 - 41, 1982

Reiners, K.; Stoll, G.; Schwendemann, G.; Heiniger, K.; Toyka, K.V.: Normale Regeneration und Myelinisation peripherer Nervensprossen nach einer Quetschläsion trotz zirkulierender Antikörper gegen Galactocerebroside. *Fortschritte der Myologie* Bd. VIII, 1986, S. 340 - 344

Reiners, K.; Gilliatt, R.W.; Harding, A.E.; O'Neill, J.H.: Regeneration following tibial nerve crush in the rabbit: the effect of proximal constriction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **50**:6 - 11, 1987

Reiners, K.; Herdmann, J.; Freund, H.-J.: Altered mechanisms of muscular force generation in lower motor neuron disease. *Muscle Nerve* **12**:647 - 659, 1989

Remak, R.: Observationes anatomicae et microscopicae de systematis nervosi structura. Reims: Berolini, 1838

de la Roche, F.G.: Analyse des fonctions du système nerveux (2 Bd.). Genf: Du Villard et Nouffer (1778); zit. nach Ochs, S.: A brief history of nerve repair and regeneration. In: Jewett, D.L.; McCaroll, H.R.jr.: *Nerve repair and regeneration*. St. Louis, Toronto, London: Mosby, 1980, S. 1 - 8

Ross, H.-G.: Experimentelle Untersuchungen und Modellvorstellungen zur quantitativen Charakterisierung der rekurrenten Inhibition spinaler Alpha-Motoneurone. Habilitationsschrift, Univ. Düsseldorf, 1976

Rudge, P.; Ochoa, J.; Gilliatt, R.W.: Acute peripheral nerve compression in the baboon. Anatomical and physiological findings. *J. Neurol. Sci.* **23**:403 - 420, 1974

Sabri, M.I.: Chemical neurotoxins and disruption of the axonal transport system. In Iqbal, Z. (Hrsg.): *Axoplasmic transport*. Chapter 15. Boca Raton: CRC Press, 1986, S. 185 - 207

Sahenk, Z.; Mendell, J.R.: Analysis of fast axoplasmic transport in nerve ligation and adriamycin-induced neuronal perikaryon lesions. *Brain Res.* **171**:41 - 53, 1979

Sahenk, Z.; Mendell, J.R.: Acrylamide and 2,5-hexanedione neuropathies: abnormal bidirectional transport rates in distal axons. *Brain Res.* **219**:397 - 405, 1981

Saida, K.; Saida, T.; Kayama, H.; Nishitani, H.: Rapid alterations of the axon membrane in antibody-mediated demyelination. *Ann. Neurol.* **15**:581 - 589, 1984

Saida, T.; Saida, K.; Dorfman, S.H.; Silberberg, D.H.; Sumner, A.J.; Manning, M.C.; Lisak, R.P.; Brown, M.J.: Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science* **204**:1103-1106, 1979

Schiff, M.: Sur la régénération des nerfs et sur les altérations qui surviennent dans des nerfs paralysés. *C. R. Hebd. Acad. Sci. (Paris)*, **38**: 448 - 454, 1854

Schlaepfer, W.W.; Hasler, M.B.: Characterization of the calcium-induced disruption of neurofilaments in rat peripheral nerve. *Brain Res.* **169**: 299 - 309, 1979

Schwann, T.: Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen. Leipzig: Engelmann, 1910

- Seddon, H.J.: The three types of nerve injury. *Brain* 66:237 - 288, 1943
- Seitz, R.; Reiners, K.; Himmelmann, F.; Heininger, K.; Hartung, H.P.; Toyka, K.V.: The blood-nerve barrier in Wallerian degeneration: a sequential long-term study. *Muscle Nerve* 12:627 - 635, 1989
- Selzer, M.E.: Regeneration of peripheral nerve. In Sumner, A.J. (Hrsg.): *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders, 1980, S. 358 - 431
- Sherrington, C.S.: Remarks on some aspects of reflex inhibition. *Proc. Roy. Soc. (Ser. B)* 97:519 - 545, 1925
- Shiraishi, S.; Le Quesne, P.M.; Gajree, T.: The effect of vincristine on nerve regeneration in the rat: an electrophysiological study. *J. Neurol. Sci.* 71:9 - 17, 1985
- Sidenius, P.: The effect of doxorubicin on slow and fast components of the axonal transport system in rats. *Brain* 109:885 - 896
- Spencer, P.S.; Schaumburg, H.H.: A review of acrylamide neurotoxicity. Part II. Experimental animal neurotoxicity and pathologic mechanisms. *Can. J. Neurol. Sci.* 1:151 - 169, 1974
- Spencer, P.S.; Schaumburg, H.H.: Central-peripheral distal axonopathy - the pathology of dying-back polyneuropathies. In Zimmerman, H.M.: *Progress in Neuropathology*, Vol. III, New York, San Francisco, London: Grune & Stratton, 1976, S. 253 - 295
- Spencer, P.S.; Schaumburg, H.H.: Ultrastructural studies of the dying-back process. III. The evolution of experimental peripheral giant axonal degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 36:276-299, 1977
- Steg, G.: Efferent muscle innervation and rigidity. *Acta physiol. Scan. [Suppl.]* 225:1 - 53, 1964
- Steinrück, C.O.: De nervorum regeneratione. Berlin: Decker, 1838; Kurzfassung in Schmidts Jahrbuch der in- und ausländischen Medizin 26:102 - 104, 1840
- Stephens, J.A.; Stuart, D.G.: The motor units of cat medial gastrocnemius. Twitch potentiation and twitch-tetanus ratio. *Pflügers Arch.* 356:359 - 372, 1975
- Sternberger, L.A.: Immunocytochemistry. Second edition. New York: Wiley, 1979
- Stoll, G.; Schwendemann, G.; Heininger, K.; Köhne, W.; Hartung, H-P.; Seitz, R.; Toyka, K.V.: Relation of clinical, serological, morphological and electrophysiological findings in galactocerebroside-induced experimental allergic neuritis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 49:258 - 264, 1986a

- Stoll, G.; Reiners, K.; Schwendemann, G.; Heininger, K.; Toyka, K.V.: Normal myelination of regenerating peripheral nerve sprouts despite circulating antibodies to galactocerebroside in rabbits. *Ann. Neurol.* **19**:189 - 192, 1986b
- Sumner, A.; Pleasure, D.; Cieilka, K.: Slowing of fast axoplasmic transport in acrylamide neuropathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **35**:319, 1976
- Sumner, A.J.; Saida, K.; Saida, T.; Silberberg, D.H.; Asbury, K.A.: Acute conduction block associated with experimental anti-serum mediated demyelination of the peripheral nerve. *Ann. Neurol.* **11**: 69 - 477, 1982
- Sunderland, S.: A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* **74**:491 - 516, 1951
- Sunderland, S.: Nerve lesion in the carpal tunnel syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **39**:615 - 626, 1976
- Sunderland, S.: The anatomical basis of nerve repair. In Jewett, D.L., McCaroll, H.R.jr. (Hrsg.): *Nerve repair and regeneration - its clinical and experimental basis*. St. Louis, Toronto, London: Mosby, 1980, S. 14 - 35
- Tanji, J.; Kato, M.: Firing rate of individual motor units in voluntary contraction of abductor digiti minimi muscle in man. *Exp. Neurol.* **40**:771 - 783, 1973
- Thompson, W.; Kuffler, D.P.; Jansen, J.K.S.: The effect of prolonged reversible block of nerve impulses on the elimination of polyneuronal innervation of newborn rat skeletal muscle fibres. *Neuroscience* **4**:271 - 281, 1979
- Torvik, A.: Central chromatolysis and the axon reaction: a reappraisal. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **2**:423 - 432, 1976
- Tupper, J.W.: Fascicular nerve repair. In Jewett, D.L., McCaroll, H.R.jr. (Hrsg.): *Nerve repair and regeneration - its clinical and experimental basis*. St. Louis, Toronto, London: Mosby, 1980, S. 320 - 328
- Upton, A.R.M.; McComas, A.J.: The double crush in nerve-entrapment syndromes. *Lancet II*:359 - 361, 1973
- Vallbo, A.B.; Hagbarth, K.E.; Torebjörk, H.E.; Wallin, B.G.: Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol. Rev.* **59**:919 - 957, 1979
- Valentin, G.: Über den Verlauf und die letzten Enden der Nerven. In: Verh. der Kaiserlichen Leopoldinisch-Carolingischen Akademie der Naturforscher. Achtzehnten Bandes erste Abtheilung. Breslau und Bonn: Weber, 1836, S. 51 - 240
- Vrbová, G.; Gordon, T.; Jones, R.: *Nerve-Muscle Interaction*. London: Chapman and Hall, 1978

Waldeyer-Hartz, H.W.G.: Über einige neue Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **17**:1213; 1244; 1267; 1287;1331; 1352, 1891

Waller, A.V.: Experiments on the glossopharygeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.* **140**:423 - 429, 1850

Waller, A.V.: Septième mémoire sur le système nerveux. *C. R. Hebd. Acad. Sci. (Paris)* **35**:301 - 306, 1852a

Waller, A.V.: Huitième mémoire sur le système nerveux. *C. R. Hebd. Acad. Sci. (Paris)* **35**:561 - 564, 1852b

Waller, A.V.: Nouvelle méthode anatomique pour l'investigation du système nerveux. Première Partie. Bonn: Georgi, 1852c

Waller, A.V.: The nutrition and separation of nerves; being the substance of a lecture delivered at the Royal Institution of Great Britain, May 31, 1861; zit. nach Ochs, S.: A brief history of nerve repair and regeneration. In Jewett, D.L.; McCaroll, H.R.jr.: *Nerve repair and regeneration*. St. Louis, Toronto, London: Mosby, 1980, S. 1 - 8

Warmolts, J.R.; Engel, W.K.: Open-biopsy electromyography. I. Correlation of motor unit behavior with histochemical muscle fibre type in human limb muscle. *Arch. Neurol.* **27**:512 - 517, 1972

Watson, W.E.: Cellular responses to axotomy and to related procedures. *Brit. Med. Bull.* **30**:112 - 115, 1974

Weiss, P.; Hiscoe, H.B.: Experiments on the mechanism of nerve growth. *J. Exp. Zool.* **107**:315 - 395, 1948

Weller, R.O.; Cervos-Navarro, J.: Pathology of peripheral nerves. London: Butterworth, 1977

Wier, R.L.; Blaubiger, G.; Chase, T.N.: Inhibition of fast axoplasmic transport by acrylamide. *Environ. Res.* **17**:251 - 255, 1978

Williams, I.R.; Gilliatt, R.W.: Regeneration distal to a prolonged conduction block. *J. Neurol. Sci.* **33**:267 - 273, 1977

8 STICHWORTVERZEICHNIS

	Seiten			
Akrylamid	8	10	78	
Alloxan	79			
alpha-Motoneuron	14	15	80	85
Atrophie, axonale	7	77	78	81 97
Axonotmesis	4			
Axonreaktion, retrograde	6			
axotomy, permanent	7	10		
Bänder, Hanke-Büngnersche	6			
Blut-Nerv-Schranke	12			
Calcium, Rolle bei der Wallerschen Degeneration	5			
Chromatolyse, zentrale	6			
Colchicin	9			
Crush-Läsion	6	7		
Demyelinisierung,				
- paranodale	12	56		
- primäre	12	13	81	97
- segmentale	12			
- sekundäre	7	11	12	13
Disulfiram	9			
Doxorubicin	9	10		
EAN s. Neuritis,				
Myelin-induzierte experimentell-allergische				
Einheit, motorische	14			
Einzelzuckung	15	35	63	
Elektrodiagnostik	1			
Elektromyographie	1			
Elektroneurographie	1			
Entladung, Regelmäßigkeit	40			
Entladungsraten	38	68	69	85
- normalisierte Frequenzmodulation	73	85		
Freundsches Adjuvans	13			
g-Quotient	28			
Gamma-Schleife	89	90		
Gradient, proximo-distaler bei der Degeneration	5			
Größenprinzip der Rekrutierung (Henneman)	15	20		
Guillain-Barré-Syndrom	6			

Hemmung, rekurrente (Renshaw)	15	90		
Hexacarbone	10			
HMSN s. Neuropathie, hereditäre motorische und sensible				
Hub, tetanischer	64			
Iminodipropionitril (IDPN)	9	10		
Immunisierung, Technik mit Galactocerebrosid	31			
Knoten, Ranvierscher	5			
Läsionstypen, neuropathische	1			
lapsing	88			
Leitungsblock	88			
Methyl-n-butyl-keton (MBK)	9			
Morbus Friedreich	81			
Motoneuron, alpha-	14	15	80	85
Motoneurontyp	16	87	91	92
Muskelatrophie, neurale, Typ Charcot-Marie-Tooth	13			
Muskelfasertyp	16	92		
- Änderung	21	22		
Muskelfasertypengruppierung	21			
Muskelspindelafferenzen	88	89		
Muskelstimulation, elektrische	22	93		
Nach-Hyperpolarisationsphase	15			
Nervenbiopsie	2			
Nervendegeneration,				
- absteigende	6			
- aufsteigende	8			
- Konstriktionsmodell	11	24		
- Wallersche	5			
Nervendurchtrennung	3	4		
Nervenkompression	7			
Nervenläsionstyp, dying-back	8	11		
Nervenregeneration	2	4	42	57 76 98
Neurapraxie	4			
Neuritis,				
- Galactocerebrosid-induzierte	13	57		
- Myelin-induzierte experimentell-allergische (EAN)	13			
Neuron	3			
Neuro(no)tmesis	4			

Neuropathie,					
- (neuro-)axonale	1	8	10	11	76 92
- demyelinisierende	1	11	81	91	
- diabetische	13				
- diphtherische	12	29	81		
- Druckschädigung	14				
- dying-back	8	11	57	79	
- dying-forward	10				
- hereditäre motorische und sensible (HMSN) Typ I	13	33	81	84	90
- hereditäre motorische und sensible (HMSN) Typ II	33	85			
- hypertrophische	11	19			
- Immun-	12	13			
- ischämische	13				
- urämische	13	88			
Reinnervation, kollaterale	18	21	86		
Rekrutierung motorischer Einheiten	15	67	84		
Rekrutierungsschwelle, tonische	15	17	84		
Riesenpotential	21				
shunting effect	37				
Statistik, Verfahren	28	31	33	40	
stripping, somatic	88				
Tourniquet-Läsion	14				
Transport, axonaler (axoplasmatischer)	8	9	78		
Triorthokresylphosphat (TOCP)	9				
Vinca-Alkaloide	9	78			
Vorderhornzellerkrankung	10				
Willkürkraft, maximale	34				