

Manfred Stöhr

Johannes Dichgans

Ulrich W. Buettner

Christian W. Hess

**Evozierte Potenziale**

SEP – VEP – AEP – EKP – MEP

**4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage**

Manfred Stöhr  
Johannes Dichgans  
Ulrich W. Buettner  
Christian W. Hess

# Evozierte Potenziale

SEP – VEP – AEP – EKP – MEP

Mit Beiträgen von  
Michael Bach, Christian Gerloff, Thomas Haarmeier,  
Hildegard Kroiß, Konrad Scheglmann, Rolf-Detlef Treede

4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 350 Abbildungen und 50 Tabellen

**Prof. Dr. Manfred Stöhr**

Fritz-Strassmann-Str. 35, 86156 Augsburg

**Prof. Dr. Johannes Dichgans**

Neurologische Universitätsklinik, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

**Prof. Dr. Ulrich W. Buettner**

Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau, Schweiz

**Prof. Dr. Christian W. Hess**

Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, 3010 Bern, Schweiz

ISBN 3-540-01773-9

**Springer Medizin Verlag Heidelberg**

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funk-sendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

**Springer Medizin Verlag.**

**Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media**

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005

Printed in The Netherlands

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin

Projektmanagement: Meike Seeker; Gisela Zech-Willenbacher

Lektorat: Christine Bier, Nußloch

Design: deblik Berlin

SPIN 10880591

Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg

Druck: Krips BV, Meppel, Niederlande

Gedruckt auf säurefreiem Papier

2126 – 5 4 3 2 1 0

## Vorwort zur 4. Auflage

---

Die klinische Neurophysiologie hat in den letzten Jahrzehnten eine faszinierende Ausweitung und Differenzierung ihres Methodenspektrums erfahren, wobei der Teilbereich der multimodal evozierten Potenziale eine besonders große Bedeutung gewonnen hat. In jüngster Zeit hat dieser zuweilen stürmische Entwicklungsprozess eine gewisse Verlangsamung erfahren, die zwei Gründe haben dürfte:

1. Eine ganze Reihe von neurophysiologischen Verfahren hat zwischenzeitlich eine Perfektionierung durchlaufen, die für Weiterentwicklungen nur noch wenig Platz lässt, so dass sich viele wissenschaftlich interessierte Neurowissenschaftler anderen Gebieten zuwenden, die ein größeres Entwicklungspotenzial versprechen. So verständlich diese Tendenz ist, darf sie doch nicht dazu führen, dass das zwischenzeitlich erreichte hohe Niveau der neurophysiologischen Diagnostik durch Vernachlässigung gefährdet wird, wie sich dies bereits in einigen Kliniken abzeichnet, in denen kein Mitarbeiter mehr über profunde Kenntnisse auf diesem Gebiet verfügt und niemand mehr in der Lage ist, eine hochqualifizierte Abklärung einer Epilepsie oder eines Guillain-Barré-Syndroms oder eine exakte Topodiagnostik von Hirnstammläsionen mittels neurophysiologischer Verfahren durchzuführen.
2. Die großartige Entwicklung der bildgebenden Diagnostik führt in Kombination mit der Bildgläubigkeit vieler Neurowissenschaftler zu einer sachlich unangemessenen Bevorzugung von CT-, MRT-, SPECT- und PET-Untersuchungen ohne zu bedenken, dass Krankheiten des Nervensystems zu strukturellen und funktionellen Änderungen führen und demgemäß einer komplementären Diagnostik bedürfen. Darüber hinaus lässt uns die bildgebende Diagnostik bei einer Vielzahl von Krankheiten im Stich, bei denen die Neurophysiologie eindrucksvolle Krankheitsmanifestationen aufzeigt – vom nonkonvulsiven Status epilepticus, über die Prognostik komatöser Zustände, bis hin zu Entmarkungen von Rückenmarksbahnen und Immunneuropathien.

Während die visuell- und die akustisch evozierten Reizantworten sowie die ereigniskorrelierten Potenziale in der Diagnostik diverser Hirnerkrankungen unverzichtbar sind, ermöglichen die somatosensibel-, motorisch- bzw. durch Schmerzreize evozierten Potenziale zusätzliche Funktionsprüfungen von spinalen Bahnen sowie von Anteilen des peripheren Nervensystems. Dies trifft z. B. bei spinalen Verlaufsformen von multipler Sklerose oder in der Frühdiagnose des Guillain-Barré-Syndroms zu.

Das nunmehr in der 4. Auflage erscheinende Standardwerk der evozierten Potenziale wurde in allen Abschnitten, unter Einbeziehung der neuesten Literatur, vollständig überarbeitet und durch verbessertes Bildmaterial noch anschaulicher gestaltet, wofür allen Mitarbeitern herzlich gedankt wird. Dank sei auch den neurophysiologischen Assistentinnen und den Sekretärinnen der beteiligten Kliniken sowie dem Springer Medizin Verlag (insbesondere Frau Bier, Frau Scheddin, Frau Seeker und Frau Zech-Willenbacher) für die gute Kooperation und die vorzügliche Ausstattung des vorliegenden Werkes.

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Physiologie und Pathophysiologie der Impulsleitung</b> . . . . .	<b>1</b>
	<i>M. Stöhr</i>	
<b>2</b>	<b>Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP)</b> . . . . .	<b>21</b>
	<i>M. Stöhr</i>	
<b>3</b>	<b>Visuell evozierte Potenziale und Elektroretinogramm</b> . . . . .	<b>253</b>
	<i>M. Bach, T. Haarmeier, J. Dichgans</i>	
<b>4</b>	<b>Akustisch evozierte Potenziale (AEP)</b> . . . . .	<b>369</b>
	<i>U. W. Buettner</i>	
<b>5</b>	<b>Die Wertigkeit der evozierten Potenziale in der Diagnostik der multiplen Sklerose</b> . . . . .	<b>433</b>
	<i>T. Haarmeier, J. Dichgans</i>	
<b>6</b>	<b>Evozierte Potenziale in der Intensivmedizin</b> . . . . .	<b>447</b>
	<i>H. Kroiß, K. Scheglmann, M. Stöhr</i>	
<b>7</b>	<b>Ereignis-korrelierte Potenziale (EKP)</b> . . . . .	<b>499</b>
	<i>C. Gerloff</i>	
<b>8</b>	<b>Motorisch evozierte Potenziale</b> . . . . .	<b>539</b>
	<i>C. W. Hess</i>	
<b>9</b>	<b>Funktionsprüfung der nozizeptiven Bahnen durch SEP nach schmerzhaften Laser-Hitzereizen</b> . . . . .	<b>599</b>
	<i>R.-D. Treede</i>	
	<b>Sachverzeichnis</b> . . . . .	<b>623</b>

# Mitarbeiterverzeichnis

---

**Bach, Michael, Prof. Dr.**

Universitäts-Augenklinik, Killianstr. 5, 79106 Freiburg

**Buettner, Ulrich W., Prof. Dr.**

Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau, Schweiz

**Dichgans, Johannes, Prof. Dr.**

Neurologische Universitätsklinik, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

**Hess, Christian W., Prof. Dr.**

Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, 3010 Bern, Schweiz

**Gerloff, Christian, Priv.-Doz. Dr.**

Neurologische Universitätsklinik, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

**Haarmeier, Thomas, Priv.-Doz. Dr.**

Neurologische Universitäts-Klinik, Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

**Kroiß, Hildegard, Dr.**

Neurologische Klinik und Klinische Neurophysiologie, Zentralklinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

**Scheglmann, Konrad, Dr.**

Neurologische Klinik und Klinische Neurophysiologie, Zentralklinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

**Stöhr, Manfred, Prof. Dr.**

Fritz-Strassmann-Str. 35, 86156 Augsburg

**Treede, Rolf-Detlef, Prof. Dr.**

Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Fachbereich Medizin, Johannes Gutenberg Universität, Saarstr. 21, 55099 Mainz

# Abkürzungsverzeichnis

## Kapitel 1 und 2

ALS	Amytrophische Lateralsklerose
C <sub>2</sub>	Dornfortsatz des 2. Halswirbelkörpers
C <sub>3</sub>	Ableitpunkt von der Kopfhaut (► s. 10- bis 20-System)
EMAP	Evoziertes Muskelaktionspotenzial
EMG	Elektromyogramm
EP	1. Evoziertes Potenzial 2. Erb-Punkt
Fz	Ableitpunkt von der Kopfhaut (► s. 10- bis 20-System)
HWK	Halswirbelkörper
L <sub>1</sub>	Dornfortsatz des 1. LWK
LSEP	Lumbale somatosensible evozierte Potenziale
Med-SEP	Reizantwort nach Stimulation des N. medianus
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MNAP	Nervenaktionspotenzial nach Stimulation eines gemischten Nerven (»mixed nerve action potential«)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTA-F	Medizinisch-technischer Assistent für Funktionsdiagnostik
N <sub>20</sub>	International gebräuchliche Nomenklatur zur Kennzeichnung eines Potenzials aufgrund von <b>mittlerer</b> Latenz und Polarität
N <sub>20</sub>	Kennzeichnung eines Potenzials aufgrund von <b>aktueller</b> Latenz und Polarität (bei einer Einzelmessung)
NAP	Nervenaktionspotenzial
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NSEP	Somatosensible Reizantworten vom Nacken (= zervikales SEP, neck-SEP)
P <sub>40</sub>	(► s. N <sub>20</sub> )
PNS	Peripheres Nervensystem
SEP	Überbegriff für alle spinalen, subkortikalen und kortikalen somatosensiblen Reizantworten
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotenzial
SSEP	Somatosensible Reizantworten bei Ableitung von der Kopfhaut (Skalp-SEP)
Tib-SEP	Reizantworten nach Stimulation des N. tibialis
TOS	Thoracic-outlet-Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Kapitel 3

CAR	»Cancer-associated-retinopathy«
CSNB	Kongenitale stationäre Nachtblindheit

DTL-Elektrode	Dawson-Trick-Litzkow-Fadenelektrode
EOG	Elektrookulogramm
ERG	Elektroretinogramm
Fpz	Frontopolar platzierte Elektrode
FRP	Frühe Rezeptorpotenziale
GABA	Gammaaminobuttersäure
IFCN	International Federation of Clinical Neurophysiology
LED	»Light-emitting diodes«
MERG	Musterelektroretinogramm
MRI	»Magnetic resonance imaging«
NNO	Neuritis Nervi optici
OHT	Okuläre Hypertension
OP	Oszillatorisches Potenzial
RBN	Retrobulbärneuritis
STR	»Scotopic threshold response«
VEP	Visuell evozierte Potenziale

#### **Kapitel 4**

AEHP	Akustisch evozierte Hirnstammpotenziale
AEP	Akustisch evozierte Potenziale
BAEP	»Brain stem auditory evoked potentials«
BAER	»Brainstem auditory evoked response«
BER	»Brainstem evoked response«
BERA	»Brain stem electric response audiometry«
CAR	»Crossed acoustic response«
CERA	»Cortical electric response audiometry«
CGM	»Corpus geniculatum mediale«
CM	»Cochlear microphonics«
ECochG	Elektrocochleographie
FAEP	Frühe akustisch evozierte Potenziale
HMSN	Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie
IC	Colliculus inferior
IPL	Interpeaklatenzen
LL	Lemniscus lateralis
MAEP	Akustisch evozierte Potenziale mittlerer Latenz
PAR	Postaurikularreflex
SAEP	Späte akustisch evozierte Potenziale
SEP	Sensible evozierte Potenziale
SOC	»Superior olivary complex«
SP	Summationspotenzial
VEP	Visuell evozierte Potenziale
VCN	Ventral cochlear nucleus

**Kapitel 5**

AEHP	Akustisch evozierte Hirnstammpotenziale
CT	Computertomogramm
EP	Evozierte Potenziale
IgG	Immunglobulin-Index der Klasse G
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MRI	»Magnetic resonance imaging«
SEP	Sensible evozierte Potenziale
VEP	Visuell evozierte Potenziale

**Kapitel 6**

AEP	Akustisch evozierte Potenziale
CT	Computertomogramm
EEG	Elektroenzephalogramm
FAEP	Frühe akustisch evozierte Potenziale
KG	Körpergewicht
MAEP	Mittlere akustisch evozierte Potenziale
SEP	Somatosensorisch evozierte Potenziale
VEP	Visuell evozierte Potenziale

**Kapitel 7**

AEHP	Akustisch evozierte Hirnstammpotenziale
BAEP	Brainstem acoustic evoked potentials
BP	Bereitschaftspotenzial
CNV	Kontingente negative Variation
Cz	Elektronenposition am Vertex
DC	»Direct current«
EEG	Elektroenzephalogramm
EP	Ereignis-korrelierte Potenziale
EOG	Elektrookulogramm
ERG	Elektroretinogramm
ERP	»Event-related potentials«
fMRT	funktionelle Kernspintomographie
LRP	»lateralized readless potential«
M <sub>1</sub>	primär motorischer Kortex
MAEP	Mittellatente akustisch evozierte Potenziale
MEG	Ganzkopf-Magnetenzephalographie
MMN	»Mismatch negativity«
MO	»Movement potential«
MP	»Motor potential«
Nd-Welle	»Negative difference-wave«
NS	»Negative slope«
PET	Positronen-Emissionstomographie

PMC	prämotorischer Kortex
ppMP	»parietal peak of MP«
S1	primär somatosensorischer Kortex
SEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
SMA	supplementär-motorische Area
ssMRCP	»Steady-state Movement-Related Cortical Potentials«
VEP	Visuell evozierte Potenziale

## Kapitel 8

ADCA	Autosomal-dominante zerebelläre Ataxien
ADM	Musculus abductor digiti minimi
AEHP	Akustisch evozierte Hirnstammpotenziale
AL	Armlänge
ALS	Myatrophische Lateralsklerose
BB	Biceps brachii
CPEO	Chronische progressive externe Ophthalmoplegie
EMG	Elektromyogramm
EOCA	»Early onset cerebellar ataxy«
EPSP	Erregende postsynaptische Potenziale
HAM	HTLV-1-assoziierte Myelopathie
HTLV	Human T-lymphotropic virus
L	Kortiko-muskuläre Latenz
KG	Körpergewicht
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MS	Multiple Sklerose
OPCA	Olivopontozerebelläre Atrophie
PET	Positronen-Emissionstomographie
PLZ	Periphere Leitungszeit
SD	Standardabweichung
SEP	Sensible evozierte Potenziale
SPECT	»Single photon emission computer tomography«
Tibant, TA	Tibialis anterior
ZML	Zentrale motorische Leitungszeit

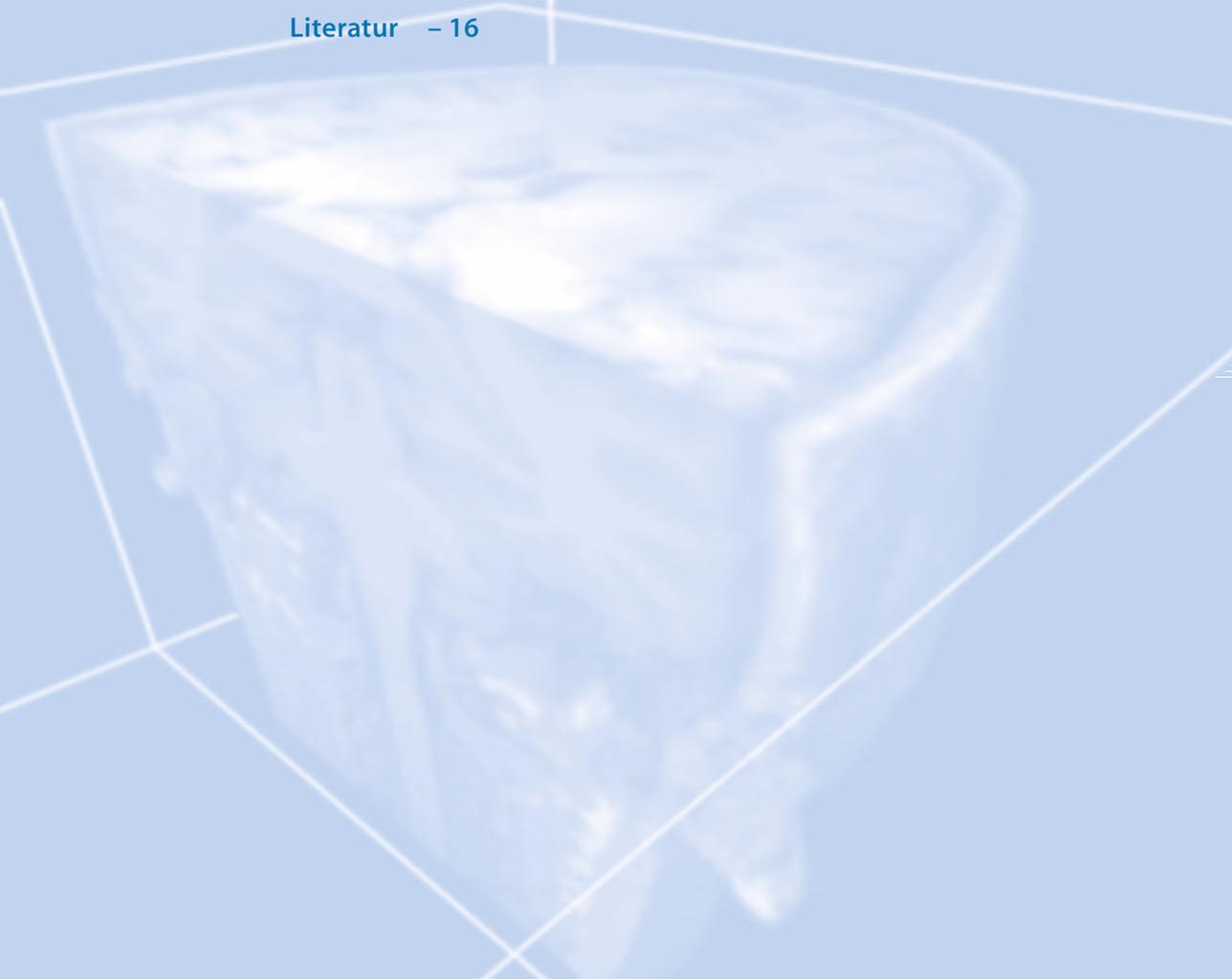
## Kapitel 9

AEP	Akustisch evozierte Potenziale
CT	Computertomographie
EOG	Elektrookulogramm
LEP	Laser-evozierte Potenziale
MRT	Magnetresonanztomogramm
PNP	Polyneuropathie
SEP	Sensorisch evozierte Potenziale

# Physiologie und Pathophysiologie der Impulsleitung

*M. Stöhr*

- 1.1 Einleitung – 2
- 1.2 Physiologie der Impulsleitung – 2
- 1.3 Pathophysiologie der Impulsleitung – 4
  - 1.3.1 Impulsleitung in demyelinisierten Axonen – 4
  - 1.3.2 Impulsleitung bei Axondegeneration – 12
- 1.4 Nahfeld- und Fernfeldaktivität – 14
- Literatur – 16



## 1.1 Einleitung



Der diagnostische Einsatz multimodal evozierter Potenziale setzt Kenntnisse der Impulsleitung in Nervenbahnen unter normalen und pathologischen Bedingungen voraus, da nur dann eine zutreffende Interpretation der verschiedenartigen möglichen Abweichungen erfolgen kann.

Adäquate Reizung von Sinnesorganen führt zur Entstehung von Generatorpotenzialen in den spezifischen Sinnesrezeptoren. Die Höhe des Generatorpotenzials bestimmt die Zahl und die Frequenz der Nervenaktionspotenziale in den angeschlossenen Nervenfasern. Die Aktionspotenziale erreichen über mehrere hintereinandergeschaltete Neurone die spezifischen sensorischen Rindenfelder, wobei bereits vor deren Eintreffen im Kortex Prozesse der Filterung und Integration in den einzelnen synaptischen Schaltstationen ablaufen.

**!** Die Fortleitung von Informationen in peripheren Nerven und in zentralnervösen Leitungsbahnen ist eine Fortleitung von Aktionspotenzialen und als solche messbar. Bei elektro-nischer Summation einer genügend großen Zahl von Reizantworten gelingt diese Messung von der intakten Körperoberfläche aus und stellt damit eine klinisch anwendbare nichtinvasive Untersuchungsmethode dar.

So lassen sich z. B. nach Stimulation eines sensiblen Beinerven sensible Nervenaktionspotenziale über proximaleren Abschnitten dieses Nerven und über den zugeordneten Hinterwurzeln registrieren. Im Bereich der synaptischen Umschaltstellen in Hinterhornneuronen des Lumbosakralmarks sowie im Nucleus gracilis werden weitere von der Haut ableitbare postsynaptische Potenziale generiert. Schließlich führt das Eintreffen der Erregung in der primären somatosensiblen Rinde zur Ausbildung einer hohen kortikalen Primärantwort, die von variablen Potenzialschwankungen, die im Zusammenhang mit der kortikalen Erregungsverarbeitung stehen, gefolgt wird.

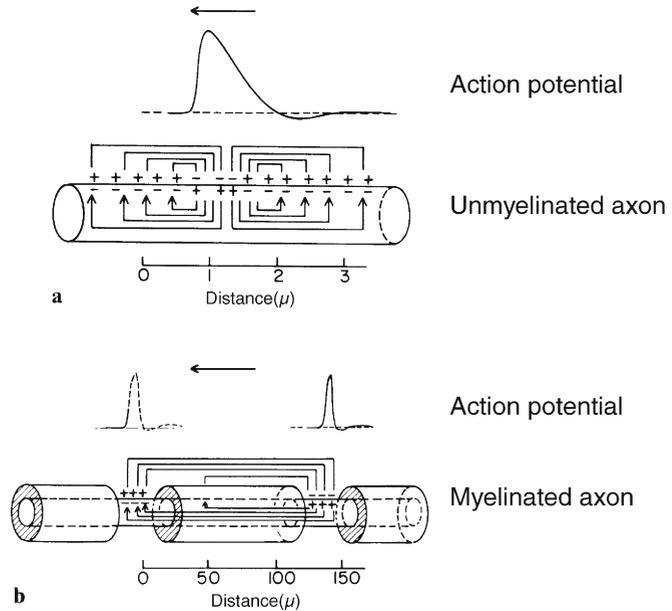
Alle einem modalitätsspezifischen Reiz bzw. einer elektrischen Stimulation sensibler Afferen-

zen folgenden Reizantworten werden unter dem Begriff »Evozierte Potenziale« subsumiert. Dabei ist in allen derzeit klinisch untersuchten Sinnessystemen – dem akustischen, dem visuellen, dem somatosensiblen und dem olfaktorischen – die wichtigste Messgröße die Latenz der Reizantworten. Die diagnostische Methode der »Evozierten Potenziale« untersucht also in erster Linie die Geschwindigkeit, mit der die Impulse in dem jeweiligen Sinnessystem geleitet werden. Weitere Messparameter sind die Amplitude und die Form der Reizantworten, die unter anderem abhängen von der Zahl der funktionsfähigen Neuronen und dem Grad an Synchronizität, mit dem die Impulse in den verschiedenen Nervenfasern einer sensorischen Bahn übertragen werden. Messungen evozierter Potenziale (mit Ausnahme der späteren kortikalen Reizantworten) stellen somit eine Funktionsprüfung der jeweiligen sensorischen Leitungsbahn dar und erlauben Rückschlüsse auf deren Funktionstüchtigkeit. Die Prinzipien der Impulsleitung und die Mechanismen ihrer Störung werden im Folgenden soweit besprochen, wie es zum Verständnis der späteren Kapitel notwendig erscheint.

## 1.2 Physiologie der Impulsleitung

Die durch ein Rezeptorpotenzial bzw. durch elektrische Reizung induzierte Erregung einer Nerven-faser pflanzt sich entsprechend den Gesetzen der Längsausbreitung von Potenzialen von dem jeweils erregten zu dem noch nicht erregten Membran-bezirk fort. Dies geschieht durch einen Einstrom positiver Ladungen im erregten Membranbezirk, deren Überschuss im Faserinneren nach beiden Seiten abfließt. Der in der Leitungsrichtung gelegene Membranabschnitt wird dadurch elektrotonisch depolarisiert. Erreicht die elektrotonische Depolarisation die Schwelle, wird dort durch  $\text{Na}^+$ -Einwärtsstrom ein Aktionspotenzial ausgelöst (■ Abb. 1.1). In **marklosen Nervenfasern** liegt eine gleichmäßige Erregbarkeit der Axonmembran vor, woraus sich eine kontinuierliche Erregungsausbreitung ergibt. An **markhaltigen Nervenfasern** erfolgt die Erregungsausbreitung dagegen saltatorisch (Huxley u. Stämpfli 1949), da nur die Ranvier-Schnürringe eine Zellmembran mit einer genügend

**Abb. 1.1 a, b. Fortleitung von Aktionspotenzialen in marklosen und markhaltigen Axonen.** In einer marklosen Nervenfasern (a) erfolgt die Impulsleitung von einem Punkt der diffus erregbaren Axonmembran zum nächsten, d.-h. kontinuierlich. In markhaltigen Nervenfasern (b) breitet sich die Erregung von einem Schnürring über das Internodium zum nächsten Schnürring aus, in welchem nach ausreichender elektrotrotonischer Depolarisierung ein neues Aktionspotenzial generiert wird. Die Impulsleitung in markhaltigen Nervenfasern erfolgt somit saltatorisch. (Aus Barchi 1980)



großen Dichte an  $\text{Na}^+$ -Kanälen besitzen. Die dazwischenliegenden Internodien weisen durch die Umhüllung mit einer Markscheide einen hohen Membranwiderstand auf. In diesen fließt daher bei einer Potenzialänderung fast kein Strom durch die Membran, so dass sich ein Aktionspotenzial von einem Schnürring nahezu verlustlos elektrotrotonisch über das Internodium zum nächsten Schnürring ausbreitet. Hieraus resultiert eine beträchtliche Beschleunigung der Impulsleitung, die bis zu einem gewissen Grad mit der Länge der Internodien zunimmt (Paintal 1978).

**Die Leitungsgeschwindigkeit in einer Nervenfasern hängt von verschiedenen Faktoren ab** (Waxman 1980 a). Der wichtigste Faktor ist die **Faserdicke**, mit der die Leitungsgeschwindigkeit in einer annähernd linearen Beziehung steht (Waxman u. Bennett 1972). Die Geschwindigkeit der elektrotrotonischen Ausbreitung der Membranströme nimmt nämlich mit dem Faserdurchmesser zu, da der Längswiderstand des Faserinneren durch den Faserquerschnitt bestimmt wird. Bei markhaltigen Nervenfasern gibt es einen im Hinblick auf die Leitungsgeschwindigkeit optimalen Anteil der **Markscheidendicke** am Gesamtdurchmesser der Nervenfasern (entsprechend einem Verhältnis von Axon- zu Gesamtdurchmesser von 0,6–0,7 (Smith u. Koles

1970)). Für jeden gegebenen Faserdurchmesser besteht weiter eine optimale **Länge des Internodal-segments**, die dem 100- bis 200fachen Wert der Faserdicke entspricht (Brill et al. 1977). Bei zunehmender Ausdehnung des Areal, welches der **Ranvier-Knoten** einnimmt, wächst die Leitungsgeschwindigkeit bis zu einem Wert, der dem in normalen markhaltigen Nervenfasern entspricht. Eine weitere Vergrößerung, wie sie z. B. bei paranodaler Demyelinisierung vorkommt, vermindert dagegen die Leitungsgeschwindigkeit erneut (Hardy 1971). Außer diesen morphologischen Faktoren ist die **Amplitude des  $\text{Na}^+$ -Einstroms** von Bedeutung: »Je mehr Strom nach der Umladung der Membran in der Erregung noch zur Verfügung steht, desto mehr Strom kann in anliegende noch nicht erregte Bezirke fließen und ihre Depolarisation beschleunigen« (Dudel 1980).

**!** Physiologischerweise ist die mit dem  $\text{Na}^+$ -Einstrom korrelierte Anstiegssteilheit des Aktionspotenzials größer in dicken als in dünnen markhaltigen Fasern. Bei  $37^\circ\text{C}$  variiert die Dauer der Anstiegsphase je nach Faserdicke zwischen 70 und 400  $\mu\text{s}$ , die des gesamten Aktionspotenzials zwischen 0,3 und 1,6 ms



(Paintal 1978). Bei gleich großen Internodalabständen wird somit eine dicke Faser schneller leiten, da wegen der kürzeren Anstiegsphase des Aktionspotenzials die Schwellenerregbarkeit des benachbarten Schnürrings rascher erreicht wird. Messungen an der Katze haben gezeigt, dass die internodale Leitungszeit an dicken Fasern 16  $\mu\text{s}$ , an dünnen markhaltigen Fasern 20  $\mu\text{s}$  beträgt. An den dicken Fasern wird der nächste Schnürring erregt, sobald das Aktionspotenzial etwa 21%, an den dünnen, sobald es etwa 14% seiner Gesamtamplitude erreicht hat, woraus sich ein Sicherheitsfaktor der Impulsübertragung auf den nächsten Ranvierschen Knoten von 5 bzw. 7 ergibt (Paintal 1978).

Außer der Leitgeschwindigkeit einer Nervenfasers ist ihre Fähigkeit zur **Übermittlung frequenter Impulsfolgen** funktionell bedeutsam. Schnellleitende Fasern sind wegen ihrer kürzeren Refraktärperiode imstande, höherfrequente Impulsserien fortzuleiten (Paintal 1978). Eine Temperaturabnahme bedingt wegen der hierbei auftretenden Verlängerung der Refraktärperiode (Temperaturabhängigkeit der energieliefernden Prozesse) eine Reduktion der maximal übertragbaren Impulsfrequenz.

Im Hinblick auf die Möglichkeit von Impulsblockierungen ist schließlich die **Sicherheit der Erregungsübertragung** wichtig. Der Sicherheitsfaktor der Impulsweiterleitung ist definiert durch das Verhältnis der Amplitude des Aktionspotenzials zu der für eine Erregung des nächsten Ranvier-Knotens benötigten minimalen Amplitude (Frankenhaeuser 1973). Der Sicherheitsfaktor und damit die Sicherheit der Impulsweiterleitung werden erhöht durch eine Erhöhung der Aktionspotenzialamplitude, eine Schwellenerniedrigung, eine Abnahme der Stromverluste zwischen dem erregten und dem benachbarten erregbaren Knoten und schließlich durch Temperaturerniedrigung wegen der hierbei verlängerten Dauer des Aktionspotenzials.

## 1.3 Pathophysiologie der Impulsleitung

### 1.3.1 Impulsleitung in demyelinisierten Axonen

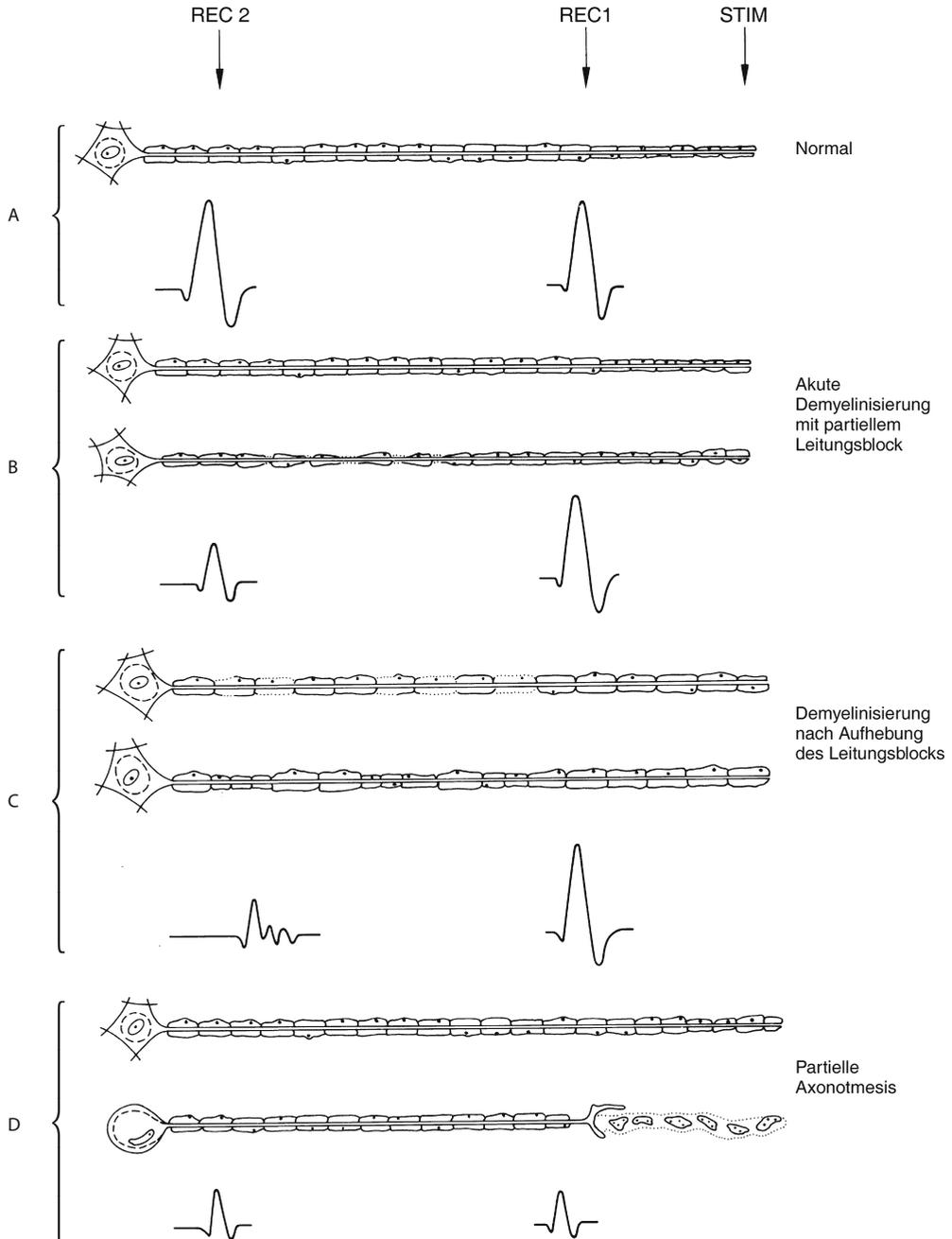
Der Begriff Demyelinisation umfasst ein weites Spektrum morphologischer Veränderungen an markhaltigen Axonen und reicht von diskreten paranodalen Läsionen bis hin zum völligen Verschwinden der Markscheide über ganze Internodien hinweg (■ Abb. 1.2). Unabhängig von der Ätiologie manifestiert sich der demyelinisierende Prozess häufig primär in der Paranodalregion (Spencer u. Weinberg 1978), wobei bereits diskrete paranodale Veränderungen zu Änderungen der Impulsleitung führen können (Koles u. Rasminsky 1972). Die funktionellen Auswirkungen der Demyelinisation von Axonen auf die Impulsleitung scheinen im peripheren Nervensystem (PNS) und im zentralen Nervensystem (ZNS) identisch zu sein (Rasminsky 1973; McDonald 1974 a), wobei eine hochgradige Demyelinisierung von peripheren Nerven oder zentralnervösen Leitungsbahnen zum Leitungsblock führt, während weniger schwere Veränderungen eine Verzögerung, Dispersion und Amplitudenminderung des rostral der Läsion abgeleiteten Summenpotenzials zur Folge haben (■ Abb. 1.2) (McDonald 1963; Cragg u. Thomas 1964 a; Lehmann u. Ule 1964; McDonald u. Sears 1970).

#### Experimentelle Untersuchungen über Impulsleitungsstörungen in demyelinisierten Axonen



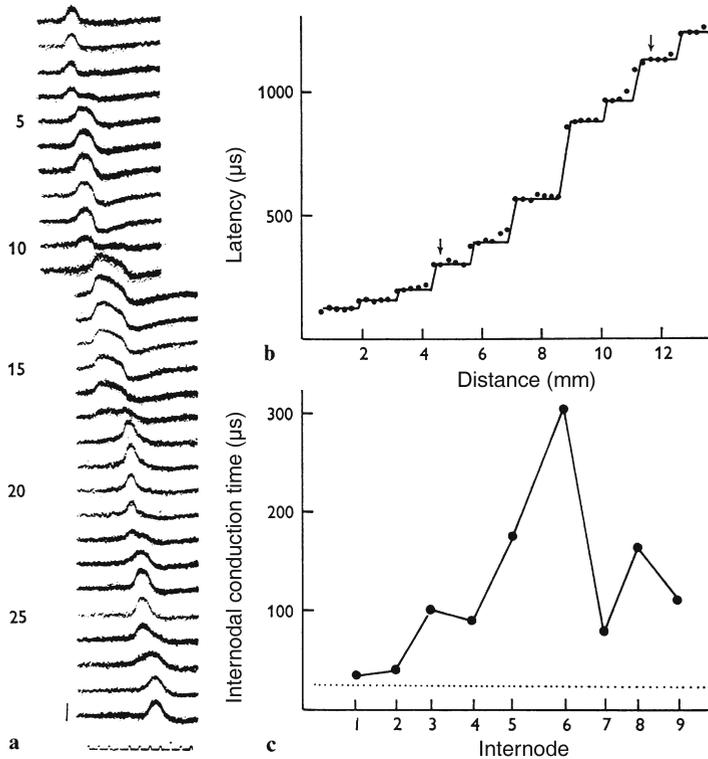
Die Leitungsverzögerung in einem demyelinisierten Axon kann theoretisch durch zwei Mechanismen bedingt sein: 1. Verlängerung der internodalen Überleitungszeit bei erhaltener saltatorischer Erregungsleitung. 2. Übergang von saltatorischer in kontinuierliche Impulsleitung.

Verschiedene experimentelle Befunde sprechen für das Vorkommen beider Mechanismen (Rasminsky u. Sears 1972; Bostock u. Sears 1976; Sears 1979).



■ **Abb. 1.2.** Schematische Darstellung verschiedenartiger krankhafter Veränderungen an Axonen und deren Konsequenzen für die Impulsleitung. (Stim Stimulation am peripheren Abschnitt des Axons. Rec 1 und 2 distale und proximale Ableitung des Aktionspotenzials). Ein Leitungsblock in einem Teil der Axone einer Leitungsbahn bedingt eine Amplitudenerniedrigung des rostral der Schädigungsstelle registrierten Aktionspotenzials. Nach Aufhebung des Lei-

tungsblocks durch Remyelinisierung oder Übergang in eine kontinuierliche Impulsleitung resultiert häufig eine Latenzzunahme des rostral der Läsion registrierten Potenzials, oft kombiniert mit einer Desynchronisation der Impulswelle. Die Degeneration eines Teils der Axone einer Leitungsbahn (partielle Axonotmesis) bedingt eine Erniedrigung der Summenaktionspotenziale distal und proximal der Läsionsstelle



▣ **Abb. 1.3 a–c.** Saltatorische Impulsleitung in einer demyelinisierten Nervenfasern mit verlängerten internodalen Überleitungszeiten. **a** Sukzessive Potenzial-Registrierung von mehreren aufeinanderfolgenden Internodien einer demyelinisierten Vorderwurzelfaser der Ratte (Zeitskala 100 µs; Verstärkung 100 µV). **b** Latenzen der initialen Potenzialgipfel über

eine Nervenfasernstrecke von 12 mm. (Die beiden Pfeile zeigen Beginn und Ende der in a gezeigten Originalregistrierung.) **c** Internodale Überleitungszeit von neun aufeinanderfolgenden Internodien. Die normale internodale Überleitungszeit ist durch eine gestrichelte Linie markiert. (Aus Rasminsky u. Sears 1972)

In normalen markhaltigen Nervenfasern der Ratte ermittelten Rasminsky u. Sears (1972) eine durchschnittliche **internodale Überleitungszeit** von etwa 20 µs. An demyelinisierten Fasern zeigte sich eine ausgeprägte Leitungsverzögerung zwischen aufeinanderfolgenden Schnürringen, wobei die Überleitungszeiten Werte von maximal 600 µs erreichten (▣ Abb. 1.3).

Als Ursache der **Leitungsverzögerung** werden Stromverluste durch mangelhafte Isolation der Internodien (Tasaki 1955) und eine verminderte Membranerregbarkeit im Bereich der Ranvier-Knoten angeschuldigt (Rasminsky 1978). Letztere könnte durch den Verlust der paranodalen polyanionischen Matrix mitbedingt sein, die offensichtlich bei der Aufrechterhaltung normaler Ionengradienten eine Rolle spielt (De Baecqué et al. 1976; Landon u. Hall

1976). Die Bedeutung des Ionenmilieus für die Geschwindigkeit der Impulsleitung wird ersichtlich aus raschen Änderungen der Nervenleitgeschwindigkeit bei Urämiepatienten während der Hämodialyse (Fleming et al. 1972; Niemann et al. 1984) und aus Leitgeschwindigkeitsänderungen unter ischämischer Depolarisation (Stöhr 1981 b). Als dritter Faktor trägt eine lokale Verkleinerung des Axondurchmessers mit hieraus resultierender Erhöhung des Längswiderstands des Faserinneren zu der Leitungsverzögerung bei. In remyelinisierten Fasern spielen daneben eine verminderte Dicke der Markscheide sowie eine Verkürzung der Internodalsegmente eine Rolle.

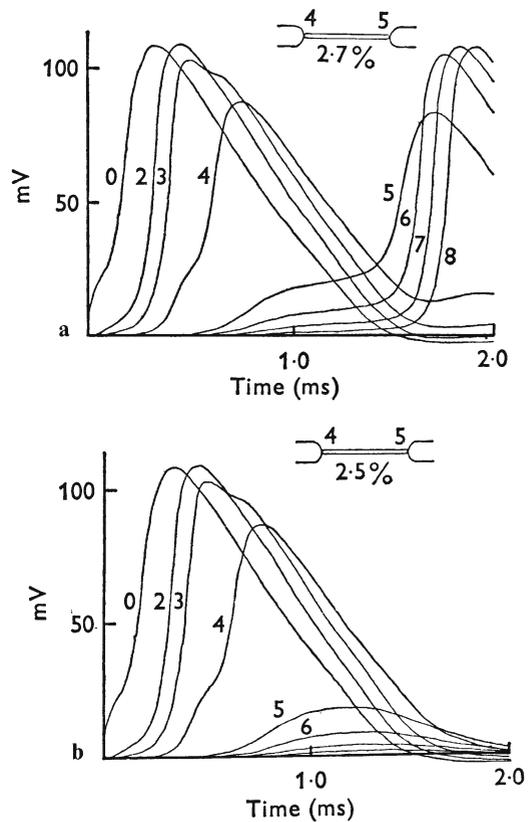
! **Fällt der Sicherheitsfaktor der Impulsübertragung, z. B. durch exzessive Stromverluste innerhalb des demyelinisierten Internodiums unter 1, resultiert ein Leitungsblock.**

Computersimulationen der Impulsleitung in demyelinisierten Fasern haben aufgezeigt, dass ein erstaunlicher Grad an Demyelinisierung toleriert wird, bevor ein Leitungsblock eintritt. Sofern die Entmarkung auf ein einzelnes Internodium der Modellfaser beschränkt ist, erfolgt eine Impulsfortleitung, bis die Dicke der Markscheide unter 2,7% des normalen Werts abfällt (Koles u. Rasminsky 1972) (■ Abb. 1.4). Die Wahrscheinlichkeit des Leitungsblocks wächst mit der Anzahl der betroffenen Internodien. So werden z. B. zwei aufeinanderfolgende Segmente mit einer Verdünnung der Markscheide auf 4% des normalen Werts nicht mehr passiert (Koles u. Rasminsky 1972).

Die zweite diskutierte Möglichkeit der Impulsverzögerung in einem demyelinisierten Axon, nämlich die der **kontinuierlichen Impulsleitung**, erschien bis vor kurzem unwahrscheinlich, da die entsprechenden Abschnitte der Axonmembran durch ein weitgehendes Fehlen von Na<sup>+</sup>-Kanälen charakterisiert sind. Bostock u. Sears (1976, 1978) und Sears (1979) demonstrierten jedoch an demyelinisierten Nervenfasern der Ratte das Vorkommen von kontinuierlicher Impulsleitung über Distanzen bis zu 1,8 mm hinweg. Die Leitgeschwindigkeit in dem kontinuierlich leitenden Segment erwies sich dabei bis auf 2–5% des normalen Werts reduziert (■ Abb. 1.5).

Diese Beobachtung spricht für die prinzipielle Fähigkeit demyelinisierter Axonsegmente, Aktionspotenziale zu generieren, was die vorherige Ausbildung einer genügend großen Zahl von Na<sup>+</sup>-Kanälen voraussetzt. Vermutlich setzt im Anschluss an eine segmentale Demyelinisierung eine Neuverteilung der Na<sup>+</sup>-Kanäle in der Axonmembran ein, die zumindest in manchen Fällen die Voraussetzung für eine kontinuierliche Impulsleitung schafft (Rasminsky 1978). Bei nachfolgender Remyelinisierung resultiert wohl eine erneute Konzentrierung im Bereich der neugebildeten Ranvierschen Knoten (Waxman 1980 b).

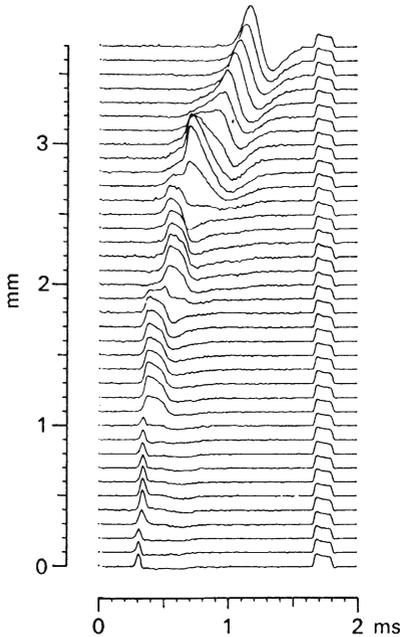
Außer den Phänomenen der Impulsblockierung und Leitungsverzögerung in demyelinisierten



■ **Abb. 1.4 a, b. Impulsleitung in demyelinisierten Nervenfasern.** Computersimulation der Impulsleitung in einer demyelinisierten Faser mit einer Reduktion der Markscheidenstärke im Internodium 4/5 auf 2,7% (a) bzw. 2,5% (b). Im oben gezeigten Beispiel findet noch eine Impulsüberleitung statt, wenn auch mit einer beträchtlichen Verzögerung, während im unten gezeigten Beispiel eine Impulsblockierung resultiert. (Aus Koles u. Rasminsky 1972)

Nervenfasern sind weitere funktionelle Veränderungen von klinischer Bedeutung. So besitzen demyelinisierte Nervenfasern eine verminderte Fähigkeit zur **Übermittlung frequenter Impulsfolgen**. An demyelinisierten Hinterstrangfasern der Katze konnte eine Erhöhung der Refraktärperiode der Impulsübertragung (»refractory period of transmission«)<sup>1</sup> von normalerweise 0,5–1 ms auf bis zu 4,2 ms festgestellt werden (McDonald u. Sears 1970).

<sup>1</sup> Minimales Interstimulusintervall, bei dem der Zweite von zwei in einem lädierten Nervensegment eintreffenden Impulsen dieses nicht mehr zu passieren vermag.



■ **Abb. 1.5.** Kontinuierliche Impulsleitung in einer demyelinisierten Nervenfasern. Die Leitungsgeschwindigkeit zwischen dem 1. und 2. Ranvierschen Knoten ist weitgehend normal, während die zwischen dem 2. und 3. sowie 3. und 4. Knoten stark verzögert erfolgt (internodale Überleitungszeiten 30, 160 bzw. 110  $\mu$ s). Der Sitz der Ranvierschen Knoten ist an der jeweils abrupten Latenzverlängerung zu erkennen. Im Anschluss an die Erregung des 4. Ranvier-Knotens erfolgt ein Übergang in kontinuierliche Impulsleitung mit stetiger Latenzzunahme zwischen den verschiedenen Ableitpunkten vom gleichen Internodium. Die Impulsleitungsgeschwindigkeit in diesem Segment beträgt etwa 2 m/s. (Aus Bostock u. Sears 1978)

Die Übertragung von Impulsserien (»trains«) ist bis herab zu Frequenzen von 80 Hz – die innerhalb des physiologischen Frequenzspektrums gelegen sind – gestört (Rasminsky u. Sears 1972).

! Für die Übermittlung frequenter Impulsfolgen ist die Refraktärität der Nervenfasern von Bedeutung. Laufen zwei Impulse dicht hintereinander über eine normale Nervenfasern, trifft der zweite Impuls auf Schnürringe mit erhöhter Erregbarkeitsschwelle, die außerdem – nach ausreichender elektrotonischer Depolarisierung – niedrigere Aktionspotenziale erzeugen. Der Sicherheitsfaktor der Erregungsübertra-

gung ist damit für den zweiten Impuls niedriger als für den ersten (Tasaki 1953). Liegt in einer demyelinisierten Nervenfasern bereits eine kritische Erniedrigung des Sicherheitsfaktors vor, kann diese eine weitere Reduktion nicht mehr tolerieren, und es resultiert ein Leitungsblock für den zweiten Impuls. Dabei reicht es aus, wenn der Sicherheitsfaktor der Impulsübermittlung an einer einzigen Faserstelle unter 1 abfällt, so dass ganz umschriebene Läsionen große funktionelle Auswirkungen haben können. (Im Unterschied dazu reflektiert die Leitungsgeschwindigkeit einer Nervenfasern die Leitungseigenschaften der Gesamtheit der Nervensegmente.)

Läuft nicht nur ein Doppelpuls, sondern eine Impulsserie über die demyelinisierte Nervenfasern, resultiert eine weitere Erhöhung des kritischen Interstimulusintervalls, d. h. des Intervalls bei dessen Unterschreitung die Impulsübertragung wegen zunehmender Verringerung der Potenzialamplitude ausfällt oder nur noch intermittierend gelingt (McDonald u. Sears 1970; Rasminsky u. Sears 1972). Vermutlich spielen hierbei Änderungen der axonalen Erregbarkeit infolge intra- und perineuraler Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationen eine Rolle.

Aus dem Gesagten folgt, dass in demyelinisierten Nervenfasern, außer den Extremen der erhaltenen oder blockierten Impulsleitung die Möglichkeit der **intermittierenden Blockierung** besteht, deren Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Impulsfrequenz wächst.

Die Impulsleitungsgeschwindigkeit und die Sicherheit der Erregungsübertragung hängen nicht nur von der Beschaffenheit der Axone selbst ab, sondern sie unterliegen auch metabolischen und Temperatureinflüssen. Diese Einflüsse sind von besonderer funktioneller Bedeutung, wenn der Sicherheitsfaktor der Impulsübertragung bereits auf einen kritischen Wert abgesunken ist.

Die **Temperaturabhängigkeit der Impulsleitung** in demyelinisierten Axonen ist tierexperimentell wiederholt nachgewiesen worden (Davis u. Jacobson 1971; Paintal 1978). Rasminsky (1973) demonstrierte an demyelinisierten Nervenfasern

mit stark verlängerter internodaler Überleitungszeit einen Leitungsblock bei Temperaturerhöhung, der sich bei nachfolgender Temperatursenkung wieder zurückbildete. (Unter gleichzeitiger Anoxie trat die Blockierung bereits bei niedrigeren Temperaturen ein.) Als Grund des Leitungsblocks bei ansteigender Temperatur werden eine Verminderung des Membranstroms (Rasminsky 1973) und eine Verkürzung des Aktionspotenzials (Stämpfli u. Hille 1976) mit entsprechender Erniedrigung des Sicherheitsfaktors der Impulsübertragung angeführt.

Außer der Temperatur wirken sich alle **metabolischen Faktoren**, welche die Membranerregbarkeit beeinflussen, auf den Sicherheitsfaktor der Impulsübertragung aus. Von negativem Einfluss sind jene Faktoren, die zu einer Verminderung des  $\text{Na}^+$ -Einwärtsstroms am Ranvierschen Knoten führen, z. B. eine Erniedrigung der extraneuralen  $\text{Na}^+$ -Konzentration und eine Herabsetzung des Ruhemembranpotenzials mit hierdurch bedingter (verstärkter) Inaktivierung des  $\text{Na}^+$ -Systems. Dagegen setzt eine verminderte extrazelluläre  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration die Schwellenerregbarkeit herab und verbessert damit die Überleitung in Nervensegmente mit niedrigem Sicherheitsfaktor (Rasminsky 1978). Dieser wird außerdem verbessert durch Faktoren, die die Dauer des Aktionspotenzials verlängern und damit den Effekt einer Abkühlung simulieren (Schauf u. Davis 1974), z. B. durch 4-Amino-Pyridin, das die  $\text{K}^+$ -Kanäle blockiert. Tierexperimentell ließ sich zeigen, dass das Gift des Skorpions *Leiurus quinquestriatus*, das die  $\text{Na}^+$ -Inaktivierung hemmt, die Blockierungstemperatur demyelinisierter Fasern um bis zu  $12^\circ\text{C}$  heraufsetzt (Sears 1979). Damit wurde ein neues Prinzip in der symptomatischen Behandlung von Entmarkungskrankheiten etabliert, dessen möglicher künftiger Einsatz bei Patienten allerdings noch ungewiss ist.

### **Klinische und elektrodiagnostische Konsequenzen der Impulsleitungsstörungen bei demyelinisierenden Prozessen**

Die aufgezeigten Störungen der Erregungsleitung in demyelinisierten Axonen ermöglichen sowohl ein Verständnis für bestimmte klinische Phänomene als auch für die hierbei auftretenden Verände-

rungen der Nervenleitgeschwindigkeiten und der evozierten Potenziale.

**Klinische Auswirkungen.** Der Ausfall von Nervenfasern in einem Nerven oder einer sensorischen Leitungsbahn durch Leitungsblock führt zu entsprechenden **neurologischen Ausfallerscheinungen**, wobei allerdings ein erheblicher Teil des Faserbestands betroffen sein muss, ehe eindeutige mit klinischen Methoden fassbare Symptome resultieren (McDonald u. Kocen 1975; Bernstein et al. 1978). Die Auswirkungen einer isolierten Leitungsverzögerung sind nicht genau bekannt und vermutlich wegen zentralnervöser Adaptationsvorgänge von geringerer Bedeutung. Eine ungleichmäßige Leitungsverzögerung in den Axonen einer Bahn mit entsprechender zeitlicher Dispersion des Summenpotenzials wird dagegen Funktionen beeinträchtigen, die an eine exakte zeitliche Folge von Impulsmustern geknüpft sind, wie z. B. das Vibrationsempfinden und die Flimmerverschmelzungsfrequenz (McDonald 1974 a; McDonald u. Kocen 1975). Intermittierende Impulsblockierungen in demyelinisierten Nervenfasern wurden als mögliche Erklärung für rasche aktivitätsabhängige Funktionseinbußen angeführt (McDonald u. Sears 1970); vermutlich spielen hierbei aktivitätsabhängige Variationen der Membranerregbarkeit eine Rolle (Rasminsky u. Lettvin 1978; Swadlow u. Waxman 1978; Stöhr 1981 a).

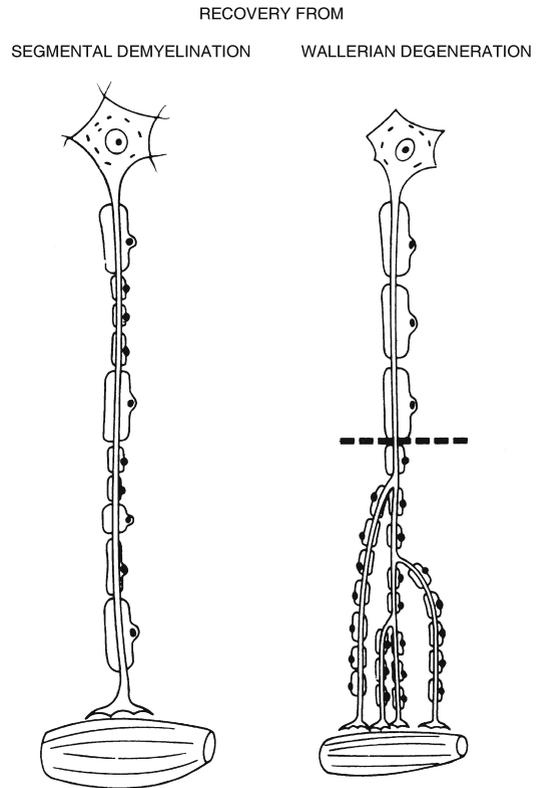
Ein Charakteristikum bei vielen Multiple-Sklerose-Kranken ist das ständige **Fluktuieren der Symptome**. Dieses steht nur teilweise in einem direkten Zusammenhang mit einer Verschlechterung bzw. Besserung des Krankheitsprozesses. So sind beispielsweise flüchtige Symptomänderungen in Abhängigkeit von der Körpertemperatur eine geläufige Erscheinung (**Uthoffsches Phänomen**), die sich auch in entsprechenden Variationen der evozierten Potenziale widerspiegelt. Diese Fluktuationen erklären sich aus der Abhängigkeit der Impulsleitung in demyelinisierten Axonen von der Körpertemperatur und der allgemeinen Stoffwechselsituation. So findet sich innerhalb der gesamten Faserpopulation einer sensorischen Leitungsbahn bei Entmarkungskrankheiten häufig eine größere Fasergruppe mit einem Sicherheitsfaktor in der Nähe von 1. In einem solchen Fall reichen geringe Änderungen der

Körpertemperatur oder der – die Nervenregbarkeit beeinflussenden – Stoffwechselfparameter aus, um die Impulsleitung in dieser Fasergruppe zu ermöglichen bzw. zu blockieren und damit neurologische Symptome zu bessern oder zu verschlechtern. So ist z. B. die durch Hyperventilation induzierte Alkalose und Konzentrationsänderung an ionisiertem Kalzium geeignet, eine kurzfristige Verbesserung der Impulsleitung in demyelinisierten Fasern des N. opticus herbeizuführen, wobei der Aufhebung eines Leitungsblocks in einem Teil der Faserpopulation in Kombination mit einer verbesserten Überleitung frequenter Impulsserien die größte Bedeutung zukommen dürfte (Davies et al. 1986).

Innerhalb Stunden bis weniger Tage auftretende Symptomänderungen bei multipler Sklerose wurden vereinzelt auch auf die Wirkung blockierender Serumfaktoren zurückgeführt, nachdem Seren MS-Krankter am Rückenmark des Froschs solche Effekte erkennen ließen (Schauf u. Davis 1974). Allerdings zeigten spätere Untersuchungen, dass hierdurch nicht die Impulsleitung in Nervenfasern, sondern ausschließlich die synaptische Impulsübertragung beeinflusst wird. Außerdem sind solche blockierenden Faktoren (»neuroelectric blocking factors«) auch in Seren von Normalpersonen nachweisbar, so dass deren pathogenetische Bedeutung bei MS fraglich erscheint.

Ein weiteres Charakteristikum vieler Entmarkungskrankheiten ist die **Remissionstendenz**, der verschiedene Ursachen zugrundeliegen. Im Bereich des peripheren Nervensystems (PNS) ist der wichtigste Faktor die Remyelinisation. Sofern lediglich eine geringgradige paranodale Demyelinisierung vorlag, ist eine Wiederherstellung der normalen Verhältnisse durch bloße Längsausdehnung der Myelinscheide möglich. Ansonsten erfolgt diese durch Bildung neuer Internodien durch Schwannsche Zellen, wobei die Anordnung der Ranvierschen Knoten in den remyelinisierten Nervenabschnitten unregelmäßiger ist als normal (Spencer u. Weinberg 1978) und kürzere Internodalabstände vorliegen (Abb. 1.6). Parallel dazu tritt im Verlauf der Remyelinisierung eine progrediente Beschleunigung der Nervenleitgeschwindigkeit ein (Morgan-Hughes 1968; Kraft 1975).

Auch bei zentralnervösen Entmarkungskrankheiten kommt eine **Remyelinisierung** (durch



■ **Abb. 1.6.** Schematische Darstellung der Anordnung und Länge der Internodalsegmente in der Regenerationsphase nach segmentaler Demyelinisierung und Waller-Degeneration. (Aus Bradley 1974)

Oligodendrogliazellen) vor (Smith et al. 1979), allerdings in geringerem Ausmaß als im PNS (McDonald 1974 b) und als nach kompressionsbedingten unifokalen Demyelinisierungen im Rückenmark und im N. opticus (Gledhill u. McDonald 1977; Clifford-Jones et al. 1980). Am N. opticus der Katze konnte – trotz fortbestehender lokaler Kompression – in der fünften Woche eine partielle Remyelinisierung durch Oligodendrozyten beobachtet werden (Clifford-Jones et al. 1985). Eine solche Remyelinisierung scheint bei der Funktionsverbesserung von Läsionen, die auf akute oder chronische Kompression zurückgehen, eine wichtige Rolle zu spielen, während die Remyelinisierung bei multipler Sklerose auf die Randbezirke der Plaques beschränkt und damit von untergeordneter Bedeutung ist (Prineas u. Connell 1979; Smith et al. 1981).

Die remyelinierten Internodien sind kürzer als normal und teilweise ohne feste Beziehung zum Axondurchmesser (Blakemore u. Murray 1981). Nach Berechnungen von Waxman u. Brill (1978) erleichtert eine solche Verkürzung der Internodal-segmente unmittelbar proximal eines Entmarkungsherds die Impulsfortleitung über die Entmarkungszone hinweg. Weitere Erklärungsmöglichkeiten für eine Symptombesserung sind die Rückbildung einer ödembedingten Faserkompression und das Verschwinden eines Leitungsblocks durch Ausbildung einer kontinuierlichen Impulsleitung. Außerdem wird eine Adaptation des Gehirns an die veränderte Informationsübertragung diskutiert, d. h. dieses lernt möglicherweise ein gestörtes Signal korrekt zu interpretieren (McDonald u. Kocen 1975; Namerow 1978).

Entmarkungskrankheiten gehen nicht nur mit neurologischen Ausfallssymptomen einher, sondern führen häufig auch zu **neurologischen Reizerscheinungen**, wie z. B. Parästhesien, Schmerzen oder Lichtblitzen. Außer spontanen –, gibt es mechanisch induzierte Formen, wie z. B. die Nackenbeuge-Parästhesien (Lhermitte-Zeichen) bei MS-Herden und Tumoren des Halsmarks oder die durch Augenbewegungen induzierten visuellen Reizsymptome bei Optikusneuritis (Davis et al. 1976). In Analogie zu Beobachtungen am peripheren Nervensystem lassen sich diese Reizerscheinungen auf eine spontane bzw. mechanisch induzierte Impulsbildung in demyelinisierten Nervenfasern – eventuell in Kombination mit einer ephaptischen Impulsübertragung auf benachbarte Fasern – zurückführen (Rasminsky 1978; Stöhr 1998). Ein Beleg für diese Annahme konnte durch die Registrierung repetitiver Spontanentladungen in afferenten Rückenmarksfasern der Katze nach experimenteller fokaler Demyelinisierung erbracht werden (Smith u. McDonald 1982), wobei außerdem eine pathologische Mechanosensitivität der betroffenen Axone auffiel. Gallamin (Flaxedil) erhöhte die Impulsrate, was auf dessen blockierenden Effekt auf die  $K^+$ -Kanäle bezogen wurde. Klinische Beobachtungen legen nahe, dass nicht nur mechanische Reize, sondern auch eine Ischämie (z. B. im Rahmen einer Orthostasereaktion) geeignet ist, eine pathologische Impulsbildung an demyelinisierten Leitungsbahnen auszulösen.

Für die Genese solcher spontaner oder induzierter ektopischer Erregungen ist vermutlich eine Herabsetzung des Ruhemembranpotenzials von Bedeutung, so dass dieses näher an der Erregungsschwelle liegt und damit bereits durch leichte Oszillationen einzelne oder repetitive Aktionspotenziale generiert werden. Mögliche Auslöser sind ein Stromfluss in benachbarten Axonen, Änderungen im periaxonalen Ionenmilieu, mechanische Reize oder Ischämie.

**Elektrodiagnostische Konsequenzen. Im Zusammenhang mit der Ableitung evozierter Potenziale sind weniger die Veränderungen in einzelnen Nervenfasern als vielmehr diejenigen der gesamten Faserpopulation eines Sinnessystems bedeutsam.**

Die Gesamtzahl der in einer sensorischen Leitungsbahn befindlichen Nervenfasern wird bei einer Entmarkungskrankheit meistens unterschiedlich schwer betroffen sein, wobei sich im Extremfall ein Leitungsblock aller Fasern mit einem entsprechenden kompletten Funktionsausfall (z. B. einer völligen Erblindung bei einer Retrobulbärneuritis) ergibt. Häufiger ist eine Impulsblockierung in einem Teil der Fasern, eine variable Impulsverzögerung in den übrigen Fasern mit der einleitend erwähnten häufigen Kombination von Latenzzunahme, Amplitudenminderung und Dispersion der Gesamtpulswelle anzutreffen (► s. Abb. 1.2 u. 1.7).

**Die Störungen der Impulsleitung in demyelinisierten Axonen erlauben eine befriedigende Erklärung der bei Entmarkungskrankheiten vorkommenden Normabweichungen der evozierten Potenziale.** Die **Latenzzunahme** ist vermutlich vorwiegend durch eine verlangsamte Leitgeschwindigkeit in demyelinisierten Axonen bedingt, zumal die Impulswelle beim Passieren einer einzelnen Plaque Verzögerungen von bis zu 20 ms erfahren kann (Bostock u. Sears 1978). Da die Aktionspotenziale in den rasch leitenden dicken Nervenfasern kürzer sind und der Sicherheitsgrad der Impulsübertragung dort niedriger liegt (Paintal 1978), dürften die dicken häufiger als die dünneren markhaltigen Fasern eine Blockierung erfahren, was sich ebenfalls negativ auf die Leitungszeiten auswirkt. Die durch variable Impulsverzögerung in den einzelnen Anteilen der Gesamtfaserpopulation zustandekommende verstärkte zeitliche Disper-

sion der Impulswelle bedingt möglicherweise eine zusätzliche synaptische Verzögerung (Noël u. Desmedt 1980). Nach Namerow (1978) soll sie außerdem zu einer Verbreiterung der kortikalen Reizantwort führen, wie sie auch durch repetitive Nachentladungen in einem Teil der Axone der untersuchten Leitungsbahn denkbar ist. Eine eindeutige **Amplitudenreduktion** tritt wegen der Verstärkereigenschaften der synaptischen Umschaltstationen nur beim funktionellen Ausfall eines großen Teils der jeweiligen Leitungsbahn ein, und ein kompletter Ausfall der kortikalen Reizantworten findet sich nur im Zusammenhang mit einer hochgradigen Funktionsbeeinträchtigung des jeweiligen Sinnesystems. Pathologische Reizantworten nach Serienstimulation mit 40 oder 100 Hz reflektieren die beeinträchtigte Fähigkeit demyelinisierter Axone zur Übermittlung frequenter Impulsserien (Sclabassi et al. 1974; Regan 1977).

Unter einer hochdosierten i. v.-Stoßtherapie mit Kortikoiden können bei Multiple Sklerose-Patienten innerhalb weniger Tage Befundbesserungen resultieren, die in erster Linie auf die Aufhebung eines Leitungsblocks zurückzuführen sind, so dass erniedrigte Reizantworten eine Amplitudensteigerung erfahren (▣ Abb. 1.7) und ausgefallene Komponenten wieder auftreten können. Längerfristig sind auch – besonders bei konsequenter Immunsuppression – bei einem Teil der Patienten Verkürzungen zuvor pathologisch verlängerter Latenzwerte möglich (Stöhr 1992).

Einzelheiten der Veränderungen evozierter Potenziale bei Entmarkungskrankheiten werden in den entsprechenden Abschnitten der Kap. 2–4 dargestellt.

### 1.3.2 Impulsleitung bei Axondegeneration

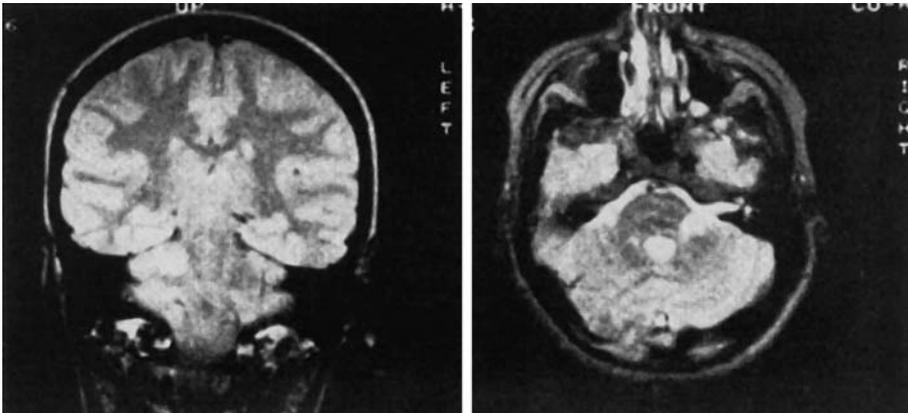
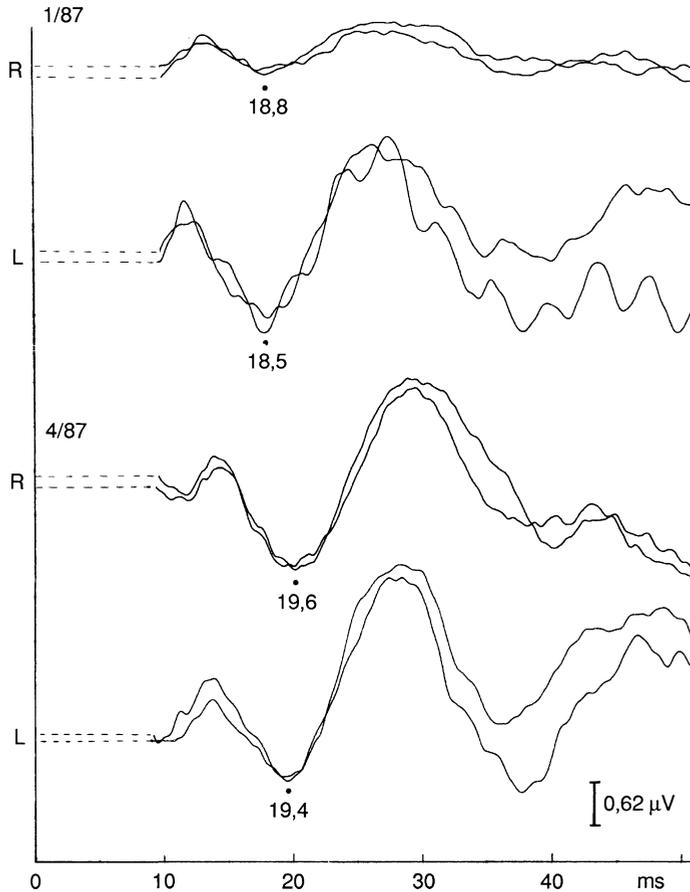
Bei der **Waller-Form der Nervenfaserdegeneration** findet sich ein kombinierter Untergang von Axon und Myelinscheide, der simultan an verschiedenen Stellen im Verlauf der Nervenfasern beginnt (► s. Abb. 1.6). Elektrophysiologisch besteht die früheste Veränderung in einer progredienten Amplitudenreduktion des Summenaktionspotenzials bei unveränderter Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

Erst kurz vor dem Erlöschen der elektrischen Erregbarkeit tritt häufig eine geringgradige Leitungsverzögerung ein. Ob diese auf einer Abnahme der Leitgeschwindigkeit der noch funktionsfähigen Fasern beruht oder auf einem längeren Überleben physiologischerweise langsamer leitender Axone, ist unbekannt (Gutmann u. Holubar 1952; Causey u. Stratmann 1953; Kaeser u. Lambert 1962; Sumner 1978).

! **Außer infraläsionellen Veränderungen können umschriebene Nervenläsionen auch zu degenerativen Erscheinungen proximal der Läsion führen.** Cragg u. Thomas (1961) ermittelten tierexperimentell proximal einer Nervenquetschung eine Verkleinerung des Axondurchmessers, die mit einer Herabsetzung der maximalen Leitgeschwindigkeit um 10–20% einherging. Proximal einer Nervendurchschneidung resultierte eine Nervenleitgeschwindigkeitsminderung um 40%, sofern eine nachfolgende Nervenregeneration verhindert wurde. Ähnlich ausgeprägte Leitgeschwindigkeitsänderungen finden sich beim Menschen proximal von traumatischen Nervenläsionen und Engpasssyndromen (Ebeling et al. 1960; Thomas 1960; Anderson et al. 1970; Stöhr et al. 1977, 1978). Vermutlich liegt dieser Leitungsverzögerung eine Kombination von vermindertem Axondurchmesser und bevorzugter retrograder Degeneration der dicken markhaltigen Nervenfasern zugrunde.

Folgt der Waller-Degeneration eine **Regeneration**, leiten die regenerierenden Fasern zunächst mit extrem verlangsamter NLG bis herab zu 1 m/s. Nach Abschluß der Regeneration finden sich wegen der ungenügenden Remyelinisierung und der verkleinerten Internodalabstände (► s. Abb. 1.6) bleibende Impulsleitungsverzögerungen von etwa 75% der Norm (Cragg u. Thomas 1964 b).

**Toxisch und metabolisch bedingte Axondegenerationen** (z. B. durch Alkohol, Fehlernährung, Urämie, Neoplasmen, Medikamente und Umweltgifte) entsprechen dem »Dying-back«-Typ (Sumner 1978). Im Fall des primären sensiblen Neurons bedeutet dies das Auftreten einer multifokalen terminalen Axondegeneration sowohl am peripheren als auch am zentralen Fortsatz der Spinalganglienzelle. Bei fortbestehender Schädigung schreitet die



■ **Abb. 1.7. Amplitudenabnahme des Trigemini-SEP bei akutem Entmarkungsherd in der rechten Brücke.** Ein frischer Entmarkungsherd bedingt initial oft einen Leitungsblock der durch diesen verlaufenden Nervenfasern mit entsprechender Amplitudenabnahme der Reizantwort (z.B. des Trigemini-SEP nach rechtsseitiger Unterlippenstimulation bei rechts-

pontiner Läsion – Zeile 1). Bei optimaler Remyelinisierung tritt im Lauf von Wochen bis wenigen Monaten eine Befundnormalisierung ein (Zeile 3). Häufiger resultiert allerdings eine Defektheilung mit Impulsleitungsverzögerung und damit Latenzzunahme des Reizantwortpotenzials

Axondegeneration allmählich in Richtung des Zellkörpers fort, ohne dass eine neuronale Degeneration eintritt. Leitgeschwindigkeitsmessungen bei diesem Typ von Axondegeneration haben normale oder allenfalls mäßig herabgesetzte Werte ergeben. Letztere beruhen auf dem bevorzugten Betroffensein der dicken markhaltigen Fasern am Degenerationsprozess (Fullerton u. Barnes 1966; Sumner 1978). Sofern eine axonale Atrophie eintritt, resultiert wegen der Korrelation zwischen Leitgeschwindigkeit und Faserdurchmesser eine leichtere Verlangsamung der Impulsleitung (Höfnger et al. 1982). Die bei chronischen Formen gelegentlich anzutreffenden ausgeprägteren Leitungsverzögerungen, die besonders die terminalen Axonabschnitte betreffen, beruhen vermutlich darauf, dass die entsprechenden Nervenanteile aus hypoplastischen regenerierten Fasern bestehen (Mawdsley u. Mayer 1965; Janz u. Neundörfer 1968; Fullerton 1969).

Krankheitsbilder mit **neuronaler Degeneration**, wie z. B. der neuronale Typ der neuronalen Muskelatrophie, die progressive spinale Muskelatrophie und die Friedreich-Erkrankung, führen zu keiner oder allenfalls zu einer leichten Verlangsamung der Impulsleitung, wobei letztere durch einen bevorzugten Ausfall der rasch leitenden dicken Axone bedingt ist.

Die überwiegende Mehrzahl der elektrophysiologischen Untersuchungen bei den erwähnten Formen von Axondegeneration wurde im Bereich des PNS durchgeführt. Jedoch scheinen die Verhältnisse im ZNS weitgehend identisch zu sein. So fanden McDonald u. Robertson (1972) im Anschluss an eine Durchschneidung von Rückenmarksbahnen keine Minderung der Leitgeschwindigkeit im Funiculus gracilis bis zu dem Zeitpunkt, da ein Erlöschen der elektrischen Erregbarkeit eintrat. Gleichermassen führte die langsam progrediente Hinterstrangdegeneration nach experimenteller Tri-ortho-kresyl-phosphat-Vergiftung zu keiner Änderung der Leitgeschwindigkeit in den überlebenden Fasern (McDonald u. Robertson 1972). Damit sollten Untersuchungen der evozierten spinalen und kortikalen Potenziale eine ähnliche Differenzierung zwischen degenerativen und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS erlauben, wie dies durch neurographische Messungen im Bereich des PNS seit längerem möglich ist.

## 1.4 Nahfeld- und Fernfeldaktivität

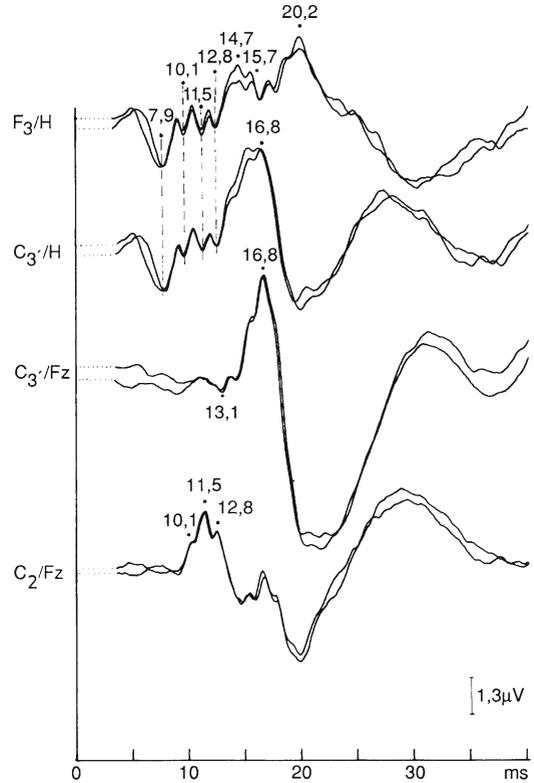
Im Unterschied zum neurophysiologischen Experiment lässt sich in der Klinik die über eine Leitungsbahn laufende Impulswelle weder intra- noch extrazellulär von den Axonen bzw. Nervenzellen registrieren. Vielmehr erlaubt die Untersuchungsmethode der evozierten Potenziale entweder eine **Nahfeldableitung von der benachbarten Hautoberfläche**, oder aber eine **Fernfeldableitung, d. h. eine Messung der sich durch Volumleitung** – im zeitlichen Zusammenhang mit einer ascendierenden Impulswelle – **ausbildenden elektrischen Felder**. Dabei gelten die folgenden Gesetzmäßigkeiten:

1. Die über eine Leitungsbahn fortgeleitete Impulswelle geht häufig auf eine annähernd synchrone Aktivierung parallel verlaufender Axone zurück, die bei günstigen Ableitebedingungen als **Nahfeldaktivität** in der Nähe des neuronalen Generators registriert werden kann (ähnlich wie bei der Messung sensibler Nervenaktionspotenziale an den Gliedmaßen). Da in einem solchen Fall ein Dipol entsteht, der sich mittels Volumleitung über weite Strecken ausbreitet, ist auch eine **Fernfeldregistrierung** möglich. Bei einer im Rückenmark oder Hirnstamm ascendierenden Erregung gelingt dies am besten mit einer rostral (z. B. am Skalp) und einer kaudal (z. B. an Hand oder Fuß) platzierten Ableitelektrode, so dass die Verbindungslinie zwischen den Ableitelektroden dem Vektor des elektrischen Feldes entspricht. Dabei wird eine auf den Kortex zulaufende Erregung als Skalppositivität registriert. Liegen die beiden Ableitelektroden dagegen auf einer Isopotenziallinie – z. B. an zwei verschiedenen Stellen der Kopfhaut – erfolgt keine Registrierung der subkortikalen Aktivität (► s. Abb. 1.8, Zeile 3). Die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines entfernt messbaren Potenzialfeldes ist umso größer, je höher die Zahl und der Synchronisationsgrad der aktiven Neurone ist. Volumgeleitete Potenziale reflektieren also nur den Beginn einer synchronisierten Entladung am Generatorort. Eine deutliche Desynchronisation der Impulsenstehung bzw. -weiterleitung kann somit einen Potenzialausfall bewirken, obwohl keine Unterbrechung der Impulsfortleitung besteht (Kaji u. Sumner 1990).

Fernfeldpotenziale wurden ursprünglich durch positive Polarität, weite Verteilung und konstante Latenz charakterisiert. Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass die Polarität positiv oder negativ sein kann und zwar in Abhängigkeit von der Beziehung zwischen Elektrodenposition und Orientierung des Dipols. Die Latenzen können bei Veränderung der Körper- bzw. Gliedmaßenstellung variieren.

2. Die in einer Leitungsbahn – z. B. zwischen N. medianus und sensibler Rinde – aufsteigende Impulswelle wird bei Ableitung zwischen Kopfhaut und kontralateraler Hand nicht während der gesamten Leitungszeit von etwa 20 ms registriert, z. B. in Form einer mit Annäherung der Erregung an den Kortex zunehmenden Positivität, zumal sehr langsame Potenzienschwankungen bei den üblichen Verstärkereinstellungen ohnehin weggefiltert werden. Vielmehr zeigen sich in dem gewählten Beispiel lediglich drei bis vier positive Auslenkungen nach durchschnittlich 9, 11 und 13 bis 14 ms (Abb. 1.8). Diese skalppositiven Potenziale korrelieren dabei mit Zeitpunkten, zu denen die Impulswelle folgenden Gegebenheiten unterliegt:

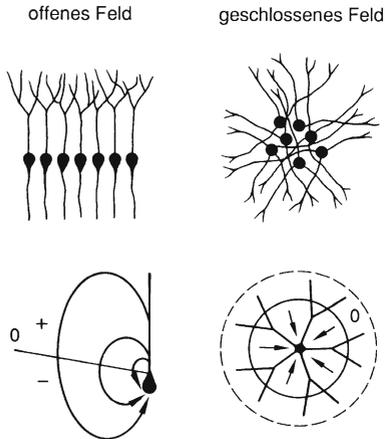
- a) Es besteht eine **Änderung in der Geometrie und Größe des Volumleiters**, z. B. am Übergang der röhrenförmigen Gliedmaße in den Rumpf [ebenso wie z. B. zwischen Finger und Mittelhand (Kimura et al. 1986)].
- b) Der **Vektor des elektrischen Feldes** ändert sich durch Richtungsänderung der Leitungsbahn, wie z. B. am Übergang des N. medianus in den Armplexus in Höhe der Axilla oder am Übergang der Zervikalwurzeln in den Hinterstrang.
- c) Die Impulswelle gelangt an eine Stelle mit geänderter **Leitfähigkeit des Volumleiters**. So besitzt z. B. Knochen eine geringere elektrische Leitfähigkeit als die Weichteile. Gelangt nun z. B. eine Impulswelle über die Zervikalwurzeln zum Halsmark, bewirkt die geänderte Leitfähigkeit der Wirbelsäule eine Änderung des sich mittels Volumleitung im Körper ausbreitenden elektrischen Feldes (Kaji et al. 1986).
- d) Durch synaptische Aktivierung des nächsthöheren Neurons wird ein starkes elektri-



**Abb. 1.8.** Registrierung der Fernfeldaktivität von der Kopfhaut nach Medianusstimulation rechts. Ableitungen von den Skalppositionen F<sub>3</sub> und C<sub>3</sub> gegen eine Handreferenz (Zeile 1 u. 2) erlauben die Erfassung von in einiger Entfernung davon generierten Potenzialen: P<sub>9</sub> (7,9 ms), P<sub>11</sub> (10,1 ms), P<sub>13</sub> (11,5 ms) und P<sub>14</sub> (12,8 ms), die in Armplexus, Hinterstrang und kaudalem Hirnstamm entspringen (► s. 2.4.1.1). Ein Teil dieser Aktivität wird bei Ableitung vom zerviko-okzipitalen Übergang (C<sub>2</sub>/Fz) als Nahfeldaktivität mit negativer Polarität aufgezeichnet: N11 (10,1 ms) und N13 (11,5 ms)

sches Feld aufgebaut – unter der Voraussetzung, dass dieses zumindest teilweise axial orientiert ist und dass die Ableitelektroden an den Enden des Dipols liegen, d. h. längs und nicht quer zum elektrischen Feld. Diese Voraussetzungen treffen in dem gewählten Beispiel für den Nucleus cuneatus zu (Kaji et al. 1986).

3. Die synaptische Aktivierung einer Nervenzellpopulation innerhalb eines sensorischen Kerngebiets führt in Abhängigkeit von der räumlichen Anordnung der Neurone zu unterschiedlichen Konsequenzen bezüglich der Ausbildung



▣ **Abb. 1.9.** Schematische Darstellung der Entstehung offener und geschlossener elektrischer Felder in Abhängigkeit von der räumlichen Anordnung der aktivierten Strukturen. (Nach Llinas u. Nicholson)

eines elektrischen Feldes. Weisen die elektrischen Felder individueller Neurone in unterschiedliche Richtungen, tritt eine gegenseitige Löschung ein (Wood u. Allison 1981). Bei radiärer Anordnung der Dendriten resultiert hieraus ein auf das Kerngebiet begrenztes elektrisches Feld mit maximaler Negativierung im Zentrum und einer Null-Potenziallinie in der Peripherie [»closed field structure« nach Lorente de Nò (1947) (▣ Abb. 1.9)]. Ein solches geschlossenes elektrisches Feld mit ausschließlicher Ausbildung eines negativen postsynaptischen Potentials im Zentrum scheint in den somatosensiblen Thalamuskernen vorzuliegen, so dass deren Aktivierung nicht als Fernfeldaktivität von der Kopfhaut registrierbar ist (Arezzo et al. 1979). Allerdings können parallel in ein Kerngebiet verlaufende oder daraus entspringende Axone bei ihrer Aktivierung Dipole aufbauen, die entfernt davon ableitbar sind und in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Erregung des betreffenden Kerngebiets stehen.

4. Infolge der Komplexität zentralnervöser Strukturen lassen sich aus der Polarität kortikaler Reizantworten kaum Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Generator ziehen. Die jeweils erregte Stelle eines Axons, Dendriten bzw. Zellkörpers weist einen Netto-Einwärtsstrom posi-

tiver Ionen auf, so dass das extrazellulär abgeleitete Potenzial an dieser Stelle negativ ist. So zeigen z. B. Tiefenableitungen von den vertikal orientierten Pyramidenzellen in Schicht IV des primären sensiblen Kortex eine negative kortikale Primärantwort. Das zur gleichen Zeit von der Hirnoberfläche abgeleitete Potenzial ist demgegenüber positiv, infolge eines simultanen Netto-Ausstroms positiver Ionen in den apikalen Dendriten. Kurze Zeit später werden diese elektrotonisch depolarisiert, so dass nunmehr eine Negativierung an der Hirnoberfläche eintritt (Wood u. Allison 1981). Die Ableitung eines negativen Potentials von der Hirnoberfläche oder von der Kopfhaut kann demnach nicht als Beweis für eine Erregung des unmittelbar darunterliegenden Rindengebietes angesehen werden, sondern diese kann auch mit einer Skalpositivität einhergehen. Bei einer tangentialen Ausrichtung des Dipols kann die kortikale Aktivierung simultan als Negativität oder Positivität – je nach der Lage der Ableitelektrode am Skalp – abgegriffen werden.

## Literatur

- Anderson MH, Fullerton PM, Gilliat RW, Hern JEC (1970) Changes on the forearm associated with median nerve compression at the wrist in the guinea-pig. *J Neurosurg Psychiatry* 33:70–79
- Arezzo J, Legatt AD, Vaughan HG (1979) Topography and intracranial sources of somatosensory evoked potentials in the monkey. 1. Early components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 46:155–172
- Barchi RL (1980) Excitation and conduction in nerve. In: Sumner A (ed) *The physiology of peripheral nerve disease*. Saunders, Philadelphia
- Bernstein JJ, Bernstein ME, Wells MR (1978) Spinal cord regeneration and axonal sprouting in mammals. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 407–420
- Blakemore WF, Murray JA (1981) Quantitative examination of internodal length of remyelinated nerve fibres in the central nervous system. *J Neurol Sci* 49:273–284
- Bostock H, Sears TA (1976) Continuous conduction in demyelinated mammalian nerve fibers. *Nature* 263:786–787
- Bostock H, Sears TA (1978) The internodal axon membrane: electrical excitability and continuous conduction in segmental demyelination. *J Physiol (Lond)* 280:273–301
- Bradley WG (1974) *Disorders of peripheral nerves*. Blackwell, Oxford

- Brill MH, Waxman SG, Moore JW, Joyner RW (1977) Conduction velocity and spike configuration in myelinated fibres: computed dependence on internode distance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:769–774
- Causey G, Stratmann CJ (1953) The spread of failure of conduction in degenerated mammalian nerve. *J Physiol (Lond)* 121:215–223
- Clifford-Jones RE, Landon DN, McDonald WI (1980) Remyelination during optic nerve compression. *J Neurol Sci* 46:239–243
- Clifford-Jones RE, McDonald WI, Landon DN (1985) Chronic optic nerve compression. *Brain* 108:241–262
- Cragg BG, Thomas PK (1961) Changes in conduction velocity and fiber size proximal to peripheral nerve lesions. *J Physiol (Lond)* 157:315–327
- Cragg BG, Thomas PK (1964a) Changes in nerve conduction in experimental allergic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 27:106–115
- Cragg BG, Thomas PK (1964b) The conduction velocity of regenerated peripheral nerve fibers. *J Physiol (Lond)* 171:164–175
- Davies HD, Carroll WM, Mastaglia FL (1986) Effects of hyperventilation on pattern-reversal visual evoked potentials in patients with demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1392–1396
- Davis FA, Bergen D, Schauf C, McDonald I, Deutsch W (1976) Movement phosphenes in optic neuritis – A new clinical sign. *Neurol (Minneapolis)* 26:1100–1104
- Davis FA, Jacobson S (1971) Altered thermal sensitivity in injured and demyelinated nerve: A possible model of temperature effects in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34:551–561
- DeBaecqu e C, Raine CS, Spencer PS (1976) Copper binding at PNS nodes of Ranvier during demyelination and remyelination in the peripheral window. *Neuropathol Appl Neurobiol* 6:459–470
- Dudel J (1980) Funktion der Nervenzellen. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg) *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 2–33
- Ebeling P, Gilliat RW, Thomas PK (1960) A clinical and electrical study of ulnar nerve lesions in the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:1
- Fleming JW, Lenmann JAR, Stewart WK (1972) Effect of magnesium on nerve conduction velocity during regular dialysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35:342
- Frankenhaeuser B (1973) The nerve impulse: some comments. In: Desmedt JE (ed) *New development in electromyography and clinical neurophysiology*, vol 2. Karger, Basel, pp 42–44
- Fullerton PM (1969) Electrophysiological and histological observations in peripheral nerves in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:186–192
- Fullerton PM, Barnes JM (1966) Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide. *Br J Ind Med* 23:210–221
- Gledhill RF, McDonald WI (1977) Morphological characteristics of central demyelination and remyelination: A single fibre study. *Ann Neurol* 1:552–560
- Gutmann E, Holubar J (1952) Degenerace terminalnich organu v pricne pruhovanem a hladkem svalstvu. * s Fysiol* 1:168–175
- Hardy WL (1971) Computed dependence of conduction speed in myelinated axons on geometric parameters (Abstract). *Biophys Soc* 11:238a
- H fingler E, Le Quesne P, Gajree T (1982) Conduction velocity in nerve fibres with axonal atrophy due to chronic  $\beta$ ,  $\beta'$ -iminodipropionitrile (IDPN). *J Neurol Sci* 53:159–167
- Huxley AF, Stämpfli R (1949) Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. *J Physiol (Lond)* 108:315–339
- Janz D, Neund rfer B (1968) Klinische und elektromyographische Untersuchungen nach Triacrylphosphat-Polyneuropathie. *Dtsch Z Nervenheilkd* 194:51–65
- Kaesler HE, Lambert EH (1962) Nerve function studies in experimental polyneuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol [Suppl]* 22:29–35
- Kaji R, Tanaka R, Kawaguchi S, McCormick F, Kameyama M (1986) Origin of short-latency somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in the cat. *Brain* 109:443–468
- Kaji R, Sumner AJ (1990) Vector short-latency somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation. *Muscle Nerve* 13:1174–1182
- Kimura J, Kimura A, Ishida T, Kudo Y, Suzuki S, Machida M, Matsuoka H, Yamada H (1986) What determines the latency and amplitude of stationary peaks in far-field recordings? *Ann Neurol* 19:479–486
- Koles ZJ, Rasminsky M (1972) A computer simulation of conduction in demyelinated nerve fibres. *J Physiol (Lond)* 227:351–364
- Kraft GH (1975) Serial nerve conduction and electromyographic studies in experimental allergic neuritis. *Arch Phys Med Rehabil* 56:333–340
- Landon DN, Hall S (1976) The myelinated nerve fibre. In: Landon DN (ed) *The peripheral nerve*. Chapman & Hall, London, pp 1–105
- Lehmann HJ, Ule G (1964) Electrophysiological findings and structural changes in circumscribed inflammation of peripheral nerves. *Prog Brain Res* 6:169–173
- Lorente de N o R (1947) Action potentials of the motoneurons of the hypoglossus nucleus. *J Cell Comp Physiol* 29:207–289
- Mawdsley C, Mayer RF (1965) Nerve conduction in alcoholic polyneuropathy. *Brain* 88:335
- McDonald WI (1963) The effects of experimental demyelination on conduction in peripheral nerve: a histological and electrophysiological study. 1. Clinical and histological observations. *Brain* 86:481–500
- McDonald WI (1974a) Pathophysiology in multiple sclerosis. *Brain* 97:179–196
- McDonald WI (1974b) Remyelination in relation to clinical lesions of the central nervous system. *Br Med Bull* 30:186–189
- McDonald WI, Kocen RS (1975) Diphtheritic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH (eds) *Peripheral neuropathy*. Saunders, Philadelphia, pp 1281–1300

- 1
- McDonald WI, Robertson MAH (1972) Changes in conduction during nerve fibre degeneration in the spinal cord. *Brain* 95:151–162
- McDonald WI, Sears TA (1970) The effects in experimental demyelination on conduction in the central nervous system. *Brain* 93:583–598
- Morgan-Hughes JA (1968) Experimental diphtheritic neuropathy, a pathological and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 7:157–175
- Namerow NS (1978) Evoked potentials in demyelinating disease. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 421–429
- Niemann G, Stöhr M, Müller GA (1984) Einfluß der Hämodialyse auf die somatosensibel evozierten Potentiale bei Urämiepatienten. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 234:184–188
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen Chr van (1978) *The human central nervous system. A synopsis and atlas*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Noël P, Desmedt JE (1980) Cerebral and far-field somatosensory evoked potentials in neurological disorders involving the cervical spinal cord, brainstem, thalamus and cortex. In: Desmedt JE (ed) *Clinical uses of cerebral, brainstem and spinal somatosensory evoked potentials*. Karger, Basel, pp 205–230
- Paintal AS (1978) Conduction properties of normal peripheral mammalian axons. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 131–144
- Prineas J, Connell F (1979) Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 5:22–31
- Rasminsky M (1973) The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers. *Arch Neurol* 28:287–292
- Rasminsky M (1978) Ectopic generation of impulses and crosstalk in spinal nerve roots of »dystrophic« mice. *Ann Neurol* 3:351–357
- Rasminsky M (1978) Physiology of conduction in demyelinated axons. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 361–376
- Rasminsky M, Sears TA (1972) Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres. *J Physiol (Lond)* 277:323–350
- Raymond SA, Lettvin JY (1978) Aftereffects of activity in peripheral axons as a clue to nervous coding. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 203–225
- Regan D (1977) Steady-state evoked potentials. *J Opt Soc Am* 67:1475–1489
- Schauf CL, Davis FA (1974) Impulse conduction in multiple sclerosis: A theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:152–161
- Scalabassi RJ, Namerow NS, Enns NF (1974) Somatosensory response to stimulus trains in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 37:23–33
- Sears TA (1979) Nerve conduction in demyelination, amyelination and early regeneration. In: Aguayo AJ, Karpatis G (eds) *Current topics in nerve and muscle research: selected papers of the Symposia held at the 4th Intern. Congress on Neuromuscular Diseases, Montreal, Canada, Sept. 17–21, 1978*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 181–188
- Smith KJ, Blakemore WF, McDonald WI (1979) Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 280:395–396
- Smith K, Blakemore WF, McDonald WI (1981) The restoration of conduction by central remyelination. *Brain* 104:383–404
- Smith RS, Koles ZJ (1970) Myelinated nerve fibres: computed effect of myelin thickness on conduction velocity. *Am J Physiol* 219:1256–1258
- Smith KJ, McDonald WI (1982) Spontaneous and evoked electrical discharges from a central demyelinating lesion. *J Neurol Sci* 55:39–47
- Spencer PS, Weinberg HJ (1978) Axonal specification of Schwann cell expression and myelination. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 389–405
- Stämpfli R, Hille B (1976) Electrophysiology of the peripheral myelinated nerve. In: Llinás R, Precht W (eds) *Frog neurobiology*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 3–32
- Stöhr M (1981 a) Activity-dependent variations in threshold and conduction velocity of human sensory fibers. *J Neurol Sci* 49:47–54
- Stöhr M (1981 b) Modification of the recovery-cycle of human median nerve by ischemia. *J Neurol Sci* 51:171–180
- Stöhr M (1998) *Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie, 4. Aufl.* Kohlhammer, Stuttgart
- Stöhr M (1992) *Kortison-Stoßtherapie bei Multipler Sklerose*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Stöhr M, Schumm F, Reill P (1977) Retrograde changes in motor and sensory conduction velocity after nerve injury. *J Neurol* 214:281–287
- Stöhr M, Petruch F, Scheglmann K, Schilling K (1978) Retrograde changes of nerve fibers with the Carpal Tunnel Syndrome. *J Neurol* 218:287–292
- Sumner A (1978) Physiology of dying-back neuropathies. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 349–359
- Swadlow HA, Waxman SG (1978) Activity-dependent variations in the conduction properties of central axons. In: Waxman SG (ed) *Physiology and pathobiology of axons*. Raven, New York, pp 191–202
- Tasaki I (1953) *Nervous transmission*. Thomas, Springfield, Ill.
- Tasaki I (1955) New measurement of the capacity and the resistance of the myelin sheath and the nodal membrane of the isolated frog nerve fiber. *Am J Physiol* 181:639–650
- Thomas PK (1960) Motor nerve conduction in the carpal tunnel syndrome. *Neurology (Minneapolis)* 10:1045–1050
- Waxman SG (1980a) Determinations of conduction velocity in myelinated nerve fibers. *Muscle Nerve* 3:141–150
- Waxman SG (1980b) The structural basis for axonal conduction abnormalities in demyelinating diseases. In: Desmedt JE (ed) *Clinical uses of cerebral, brainstem and spinal somatosensory evoked potentials*. Karger, Basel, pp 170–189

## Literatur

- Waxman SG, Bennett MVL (1972) Relative conduction velocities of small myelinated and non-myelinated fibres in the central nervous system. *Nature* 238:217–219
- Waxman SG, Brill MH (1978) Conduction through demyelinated plaques in multiple sclerosis: computer simulations of facilitation by short internodes. *N Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:408–416
- Wood C, Allison T (1981) Interpretation of evoked potentials: A neurophysiological perspective. *Can J Psychol* 35:113–135

# Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP)

*M. Stöhr*

## **2.1 Einleitung – 22**

- 2.1.1 Klinische Bedeutung von SEP-Ableitungen – 22
- 2.1.2 Übersicht über wichtige Stimulations- und Ableitungstechniken – 23

## **2.2 Anatomie und Physiologie des somatosensiblen Systems – 25**

- 2.2.1 Rückenmark und Hirnstamm – 26
- 2.2.2 Thalamus – 28
- 2.2.3 Kortex – 28

## **2.3 Methodik – 33**

- 2.3.1 Äußere und innere Untersuchungsbedingungen – 33
- 2.3.2 Stimulationsorte – 34
- 2.3.3 Reizparameter – 42
- 2.3.4 Ableiteorte – 46
- 2.3.5 Verstärker und Averager – 53
- 2.3.6 Potenzialregistrierung und -ausmessung – 54
- 2.3.7 Klinische Daten – 55

## **2.4 Normalbefunde – 56**

- 2.4.1 SEP nach Armnervenstimulation – 56
- 2.4.2 SEP nach Beinervenstimulation – 85
- 2.4.3 Kortikale Reizantwort nach Trigeminusstimulation – 105
- 2.4.4 SEP nach N.-pudendus-Stimulation – 110
- 2.4.5 Beeinflussung der somatosensiblen kortikalen Reizantworten durch physiologische, pharmakologische und untersuchungstechnische Faktoren – 112
- 2.4.6 Auswertung von SEP-Kurven – 113

## **2.5 SEP bei Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems – 114**

- 2.5.1 Erkrankungen des peripheren Nervensystems – 115
- 2.5.2 Myelopathien – 147
- 2.5.3 Multiple Sklerose – 178
- 2.5.4 Enzephalopathien – 197

## **Literatur – 228**