

NEUROMUSKULÄRE REAKTION
AUF PAARSTIMULATION:
NEUROGRAPHISCHER PARAMETER
FÜR DIE REFRAKTÄRZEIT

BERND REITTER

HEIDELBERG 1981

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
(Geschäftsführender Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.H.Bickel)
Neuropädiatrische Abteilung
(Ärztlicher Direktor Prof.Dr.D.Scheffner)

NEUROMUSKULÄRE REAKTION
AUF PAARSTIMULATION:
NEUROGRAPHISCHER PARAMETER
FÜR DIE REFRAKTÄRZEIT

Zur Erlangung der Venia legendi
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ruprecht - Karl - Universität zu Heidelberg

vorgelegt von
Bernd Reitter
1981

ÜBERSICHT

1. Einleitung
- 1.1. Entwicklung der klinischen Elektrophysiologie des peripheren Nervensystems
- 1.1.1. Erfassung bioelektrischer Phänomene
- 1.1.2. Elektromyographie
- 1.2.1. Elektroneurographie
- 1.2.2. Verteilungsmuster der Leitgeschwindigkeiten
- 1.3.1. Refraktärperioden
- 1.3.2. Refraktärperioden am menschlichen Nerv in situ
2. Problemstellung
- 2.1. Grenzen klinischer Anwendbarkeit neurographischer Methoden
- 2.2. Bedingungen für einen weiteren neurographischen Parameter
3. Methode und Technik
- 3.1. Prinzip
- 3.1.1. Diskussion des Prinzips: Frühere Anwendung ähnlicher Methoden
- 3.2. Technik
- 3.2.1. Reizung
- 3.2.2. Ableitung
- 3.2.3. Datenspeicherung, Transfer
- 3.3. Auswertung: Datenberechnung und Meßkriterien
- 3.3.1. Relativwerte
- 3.4. Temperaturkonstanz
4. Normdaten
- 4.1. Normdaten für Erwachsene
- 4.2. Normdaten für Kinder
- 4.3. Intraindividuelle Variabilität
- 4.3.1. Intraindividuelle Abhängigkeit von der Reizgröße
- 4.3.2. Intraindividuelle Abhängigkeit von der Temperatur
- 4.3.3. Abhängigkeit von der Position der Ableitelektroden
- 4.3.4. Abhängigkeit von der Distanz zwischen Reiz- und Ableitelektroden
5. Wertung der Meßgrößen
- 5.1. Summenaktionspotential als Verteilungskurve

- 5.2. Negatives Maximum
- 5.3. Verzögerung des konditionierten Maximum
- 5.4. Slope, Steilheit
- 5.5. Base, Basis
- 5.6. Fläche
- 5.6.1. Teilpotentialfläche
- 6. NMRPS bei Erkrankungen der motorischen Einheit
- 6.1. Peripherer Nerv
- 6.1.1. Myelinschädigung: Beispiel Polyradikuloneuropathie Guillain - Barré
- 6.1.2. Primär axonale Schädigung: Beispiel Vincristin - Neuropathie
- 6.1.2.1. Patienten, Untersuchungsplan
- 6.1.2.2. Ergebnisse
- 6.1.3. Neuropathien mit Axon- und Myelinschädigung
- 6.1.3.1. Peroneale Muskelatrophie Charcot - Marie - Tooth (HMSN I)
- 6.1.3.2. Urämische Neuropathie
- 6.1.3.2.1. Urämische Neuropathie bei CNI unter konservativer Therapie
- 6.1.3.2.2. Urämische Neuropathie unter Dialyse
- 6.1.3.2.3. Urämische Neuropathie nach Nierentransplantation
- 6.1.3.2.4. Vergleich zu maximaler MNLG
- 6.1.4. Diskussion: Bewertung der NMRPS bei peripherer Neuropathie
- 6.2. Synapse
- 6.2.1. Myasthenia gravis
- 6.2.2. Diskussion
- 6.3. Quergestreifter Muskel
- 6.3.1. Progressive Muskeldystrophie Typ Duchenne
- 6.3.2. Sonstige im Muskel lokalisierbare Krankheitsbilder
- 6.3.3. Diskussion

7. Bewertung der Methode als klinischer Parameter
- 7.1. Erfüllung der methodischen Vorbedingungen
- 7.1.1. Technische Lösung
- 7.1.2. Durchführbarkeit
- 7.2. Physiologische Voraussetzungen
- 7.3. Aussagebereich
- 7.4. Wertung der Parameter
8. Weiterentwicklung
- 8.1. Einengung der Parameter
- 8.1.1. Beschränkung der Reizintervalle
- 8.1.2. Beschränkung der Meßgrößen
- 8.2. Weitere Automatisierung
9. Zusammenfassung

Tabellen und Graphiken

Anhang

Häufig verwendete Abkürzungen:

AP	Aktionspotential
SAP	Summenaktionspotential
MAP	Muskelaktionspotential
NAP	Nervenaktionspotential
R	Reiz, Stimulus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
MNLG	motorische Nervenleitgeschwindigkeit
SNLG	sensible Nervenleitgeschwindigkeit
RFP	relative Refraktärperiode
NMRPS	neuromuskuläre Reaktion auf Paarstimulation, hierzu gehörig die Parameter:
NA	relatives negatives Maximum (<u>A</u> mplitude)
D	relative Verzögerung (<u>D</u> elay)
S	relative Potentialneigung (<u>S</u> lope)
B	relative Potential <u>b</u> asis (=Teil der Grundlinie)
MA	relative Potentialfläche, repräsentiert durch <u>m</u> ittlere <u>A</u> mplitude
MA \emptyset	mittlere Amplitude bis 0-Durchgang nach neg.Maximum
VCR	Vincristin
NP	Neuropathie
PNP	Polyneuropathie
PRNP	Polyradikuloneuropathie

1. EINLEITUNG

1.1. ENTWICKLUNG DER KLINISCHEN ELEKTROPHYSIOLOGIE DES PERIPHEREN NERVENSYSTEMS

1.1.1. Erfassung bioelektrischer Phänomene

Klinische wie experimentelle Neurophysiologie haben durch Erfassung und Auswertung bioelektrischer Phänomene wesentlich zum Verständnis der Funktion von Nerv und Muskel beigetragen. Nach dem ersten Bericht experimenteller elektrischer Nervenreizung in therapeutischer Absicht (KRATZENSTEIN, 1746) und den Beobachtungen von GALVANI (1791) über die Entstehung elektrischer Aktivität im Nervengewebe wuchs das Interesse, über Stimulationsversuche und Kontraktionsbeobachtungen hinaus die elektrischen Phänomene an peripheren Nerven und Muskeln unmittelbar zu erfassen. DUCHENNE de BOULOGNE (1861) hatte zwar - wenn auch nicht in diagnostischer Absicht - in der "lokalisierten Elektrifizierung" die Grundlage auch heute angewandter perkutaner Elektrostimulation gelegt (1861) und Du BOIS-REYMOND (1851) wohl erstmals ein Elektromyogramm abgeleitet, aber die Aufzeichnung in Millisekunden ablaufender Potentialschwankungen war durch die Trägheit der mechanischen Registriergeräte begrenzt. Obwohl Kapillarelektrometer (LIPPMANN, 1872 resp. 1899) und reflektierendes Spulengalvanometer von d'ARSONVAL in der Modifikation von EINTHOVEN (1901) Frequenzen bis etwa 2000 Hz wiedergeben konnten, war erst durch die Benutzung der BRAUN'schen Kathodenstrahlröhre (1897) in der Elektrodiagnostik an Muskel und Nerv durch ERLANGER und GASSER

(1924) die Voraussetzung zu nahezu trägheitsloser Registrierung gegeben.

1.1.2. Elektromyographie

Durch die koaxiale Nadelelektrode (ADRIAN und BRONK, 1929), durch verbesserte Verstärkung mit dem Prinzip des Differentialverstärkers (MATTHEWS, 1934) und durch die zusätzliche akustische Wiedergabe des Signals (ADRIAN und BRONK, 1929) war im Prinzip die moderne Ausstattung für die Elektromyographie geschaffen.

1.2.1. Elektroneurographie

Für die Elektroneurographie, die Darstellung elektrischer Phänomene der Nervenfunktion, ist ebenfalls der inzwischen konventionelle Elektromyograph in Verbindung mit einem entsprechenden Reizgerät technische Voraussetzung: am einfachsten und häufigsten bestimmt ist die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG). Die Muskeln, deren wesentlich größeres Summenaktionspotential abgeleitet wird, dienen dabei sozusagen als biologischer Vorverstärker (HODES, LARRABEE und GERMAN, 1948). Die Geschwindigkeit der Impulsfortpflanzung ergibt sich aus dem Abstand von zwei Reizpunkten am peripheren Nerv in Beziehung zu der Latenzdifferenz der entsprechenden muskulären Reizantworten.

Als erste hatten HELMHOLTZ und BAXT (1867) dieses einfache Prinzip angewandt, jedoch mit aufwendiger mechanischer Erfassung der Muskelaktion. Sie ermittelten 33.9m/s als Leitgeschwindigkeit für den n.medianus gesunder, erwachsener Probanden; nach der beschriebenen Versuchsdurch-

führung mit mechanischer Erfassung der Muskelaktion ist dieser Wert jedoch nicht den gültigen Daten für die maximale Geschwindigkeit gegenüberzustellen.

Schon früher (1854) hatte HELMHOLTZ versucht, Werte für die Leitungsgeschwindigkeit sensibler Fasern zu erfassen. Er war dabei auf "einen Willensakt des Experimentierenden" angewiesen, was er selbst als "Übelstand" bezeichnete. Dennoch ermittelte er mit $62,1 \pm 6,7$ m/s "für die Beine" einen Wert, der objektiven Messungen erstaunlich nahe kommt.

Bei extrazellulärer Ableitung motorischer wie auch sensibler Nervensummenaktionspotentiale (NAP) mit Nadelelektroden in unmittelbarer Nähe des Nerven können Amplituden bis etwa 100 μ V abgeleitet werden; bei pathologisch veränderter Nervenfunktion ist die Potentialhöhe meist wesentlich niedriger (HOPF, 1962). In diesem Amplitudenbereich liegt die Amplitude NAP in der Größenordnung einstreuer Muskelaktionspotentiale der Umgebung - auch trotz Filterung - dem Rauschpegel von Elektromyograph und Elektroden nahe. DAWSON (1949) führte daher ein Summationsverfahren ein, das auf einen Filmstreifen bei wiederholt übereinanderprojizierten Kurven nach repetitiver Reizung das NAP an stets gleicher Stelle erkennen ließ. Diese Technik ist durch ein Additionsverfahren in einem elektronischen Speicher abgelöst (Averaging); hierbei heben sich zufällige Potentialschwankungen in Abhängigkeit von der Zahl der Wiederholungen zunehmend auf, das konstante, auszuwertende Signal summiert sich (GILLIATT, MELVILLE et al., 1965; BULLER und STYLES, 1959). Die Messung der maximalen sen-

siblen NLG setzt somit eine Serie von Reizen voraus (BEHSE und BUCHTHAL, 1971; LOVELACE et. al., 1973).

Die Propagation von Nervenaktionspotentialen ist im wesentlichen abhängig vom Axondurchmesser und von der Myelindicke - somit vom Abstand der Internodien (Mc LEOD und WRAY, 1967); die maximale NLG reflektiert nur einen funktionellen Zustand der am dicksten myelinisierten alpha-1-Fasern.

1.2.2. Verteilungsmuster der Leitgeschwindigkeiten

Eine Reihe von Untersuchungsanordnungen wurde beschrieben, die Information über die Verteilung der Leitgeschwindigkeiten, somit über den funktionellen Zustand dünner myelinisierter Fasern ermöglichen. In den schon klassischen Methoden wird an einer Extremität die Streubreite der Leitgeschwindigkeiten der verschieden stark myelinisierten Fasern durch entsprechende Reizverfahren bestimmt: In der Kollisionstechnik wird durch supra-maximale Reizung proximal ein Nervenpotential evoziert und durch ein zweites, distal ausgelöstes Potential konditioniert. Das auch antidrom fortgeleitete, konditionierende AP kollidiert mit dem orthodrom geleiteten Testpotential. Dies ist in einer variablen Zahl von Einzelfasern möglich. Stärke oder/und Zeitpunkt des konditionierenden Reizes bestimmen den Anteil der betroffenen, vollständig oder teilweise refraktären Fasern und somit das abgeleitete Summenpotential:

A - Ein z.B. am n.ulnaris am Ellbogen um 5 - 7ms früher ausgelöstes AP wird bei Durchlaufen des distalen Reizpunktes (im Beispiel am Handgelenk) durch einen hier gesetzten in der Intensität

variieren Reiz teilweise oder völlig blockiert (THOMAS et al., 1960). Die Streubreite der Leitungsgeschwindigkeiten läßt sich aus dem Unterschied der zeitlichen Reizabstände bei kleinstem, gerade noch registrierten und maximalem MAP errechnen. Insbesondere durch den Volumenleitfaktor (LORENTE DE NO, 1947), der sich besonders bei den kleinen Amplituden auswirkt, können hierbei erheblich zu niedrige minimale NLG gemessen werden. Amplitude und Abstand der Potentialquelle von der Ableitelektrode stehen in unmittelbarem Zusammenhang; der Logarithmus der Amplitude korreliert zum Logarithmus der Abstandsvergrößerung (LORENTE DE NO, 1947). Eine Amplitudenabnahme hat eine Vergrößerung der gemessenen Latenz zur Folge. Diese Fehlermöglichkeit wirkt sich insbesondere bei Ableitung mit Oberflächenelektroden und bei Erfassung kleinster Amplituden aus.

HAUSMANOVA-PETRUSEVICZ und KOPEC (1968) machten auf diese "Amplitudenartefakte" aufmerksam und modifizierten diese Kollisionstechnik: Die Latenz des minimalen AP wird korrigiert durch Vergleich mit einem gleich hohen AP, das ohne konditionierende antidrome Reizung ausgelöst wird und dessen Amplitude allein durch die Intensität des (proximalen) Reizes bestimmt wird.

- B - Die Kollisionstechnik nach HOPF (1962) vermeidet diese Fehlermöglichkeit zum Teil. Proximaler Testreiz und konditionierender distaler Reiz sind beide supramaximal; die Reizlatenz wird so vari-

iert, daß im kritischen Latenzbereich der antidrom geleitete Impuls zum Zeitpunkt des Testreizes alle, einen Teil oder aber keine der Fasern unter dem proximalen Reizpunkt durchlaufen hat.

Da die Muskelpotentiale (MAP) relativ breit sind, sollte der Abstand zwischen den Reizelektroden möglichst groß sein (35 - 45cm), um auf dem Bildschirm die zunächst eintreffende, nicht auszuwertende Antwort auf den konditionierenden Reiz von der Testantwort trennen zu können.

Die Differenz zwischen den Reizlatenzen bei fehlender und bei gerade maximaler Testantwort läßt die Streubreite der NLG in den motorischen Fasern errechnen.

Auch bei dieser Form der Kollisionstechnik ist die Fehlermöglichkeit durch den "Volumenleitfaktor" gegeben; die ersten, gerade erfaßbaren Antworten müßten von den raschest leitenden Fasern stammen, sind jedoch gegenüber dem maximalen Summenpotential (SAP) verzögert; HAUSMANOVA und KOPEC werten daher als obere Grenze der NLG-Streubreite ein Maximal-Potential aus.

Die Kollisionstechnik nach HOPF ist einfacher und sicherer, erfordert aber eine hohe Zahl von Doppelstimulationen, da die Grenzen der Reizintervalle individuell herausgefunden werden müssen. Dies bleibt für die klinische Anwendung ein erheblicher Nachteil wegen der Belästigung der Probanden und wegen des beträchtlichen Zeitaufwandes. Die Aussage der Untersuchung bleibt beschränkt auf die Angabe der gemessenen Extremwerte; eine Verschiebung der Häufigkeiten von Fasern gleicher NLG, bzw. von gleichen Myelinisierungsgraden innerhalb der Grenzwerte ist nicht erfaßbar.

Ansätze zu einer mathematischen Auswertung des SAP erlauben die Konstruktion einer Häufigkeitsverteilung der NLG-Werte. Voraussetzung ist die Annahme bestimmter konstanter oder in Abhängigkeit von der NLG einheitlich veränderter Konfigurationen von Einzelpotentialverläufen (BROWN, 1968; KOLES und RASMINSKY, 1972; KOVACS et al., 1979; CUMMINS et al., 1979; BARKER et al., 1979). Bei klinischer Anwendung ihres Verfahrens konnten CUMMINS et al. (1979) Verschiebungen im Verteilungsmuster von Leitgeschwindigkeiten im Faserbündel des n. medianus einer neurologisch unauffälligen Diabetikerin nachweisen. Selektive Ausfälle bestimmter Fasergruppen jedoch lassen sich nicht erfassen, auch ist eine eindeutige Zuordnung der Veränderung zu Fasergruppen nach Myelinisierungsgrad nicht ohne weiteres möglich.

Die Methoden mit mathematischer Auswertung des SAP setzen neben der vorzugsweise monopolen Ableitung die Mittelung von zahlreichen Einzelpotentialen (CUMMINS et al.: 64-256) voraus und ein relativ aufwendiges Rechenprogramm zur Auswertung der digital im Computer gespeicherten Kurve.

Für die klinische Anwendung ist neben der Notwendigkeit von Serienstimulationen der erhebliche Aufwand an Datenverarbeitung ein wesentlicher begrenzender Faktor.

Keine der beschriebenen Methoden zur weiteren Auswertung der Nervenleitgeschwindigkeit hat bislang eine Verbreitung gefunden, die über wenige, forschungsorientierte Labors hinausginge. Maximale motorische und sensible NLG jedoch sind in ihrer Aussage vielfältig belegt und heute die wichtigsten klinisch-elektrophysiologischen Kriterien für die Funktion peripherer Nerven.

1.3.1. Refraktärperioden (RFP)

Wohl als erste haben GOTCH und BURCH 1899 die Phase der elektrischen Unerregbarkeit eines peripheren Nerven nachgewiesen. Bei Doppelstimulation des exzidierten n.ischiadicus eines Frosches konnten sie durch Verändern von Reizintervallen, Distanz zwischen Reiz- und Ableitort, sowie durch Temperaturänderung an verschiedenen Abschnitten des Nerven bereits mehrere grundlegende Beobachtungen zu absoluter und relativer Refraktärperiode (RFP) festhalten:

Mit Verkürzung des Reizintervalls nimmt die Amplitude des evozierten Nervenpotentials ab und verschwindet unterhalb einer Reizlatenz, die sie bei 4⁰C Temperatur am Nerven als "kritisches Intervall" mit 8ms festlegten. Die Dauer des Zeitraumes, in dem der Nerv unerregbar ist, verkürzt sich mit steigender Temperatur.

Die Fortleitung des zweiten AP im Nerven verzögert sich in Abhängigkeit vom Reizintervall.

Eine größere Reihe tierexperimenteller Untersuchungen bestätigte und ergänzte diese Prinzipien der absoluten und relativen RFP des Nerven (SULZE, 1910; GOTCH, 1910; BRAMWELL und LUCAS, 1911; ADRIAN und LUCAS, 1912; FORBES, RAY und GRIFFITH, 1923). Erst die trägheitslose Registrierung der elektrischen Phänomene am Nerven und am Nerv-Muskelpräparat mit Hilfe der BRAUN'schen Röhre (ERLANGER und GASSER, 1924) erlaubte

auch Formänderungen eines Aktionspotentials des Nerven in der relativen Refraktärperiode zu erfassen. Allerdings war die Aufzeichnung des konditionierten AP verzerrt durch die Summation von abklingendem Stimulus, vorhergehendem AP und Schwankungen der Grundlinie. Erst ein mühsames graphisches Subtraktionsverfahren erlaubte eine ungefähre isolierte Darstellung des Potentialverlaufs. Die Anstiegsphase des konditionierten AP erwies sich als verzögert gegenüber einem Vergleichssummenpotential; diese Verschiebung schien bei Ableitung in größerer Distanz vom Reizort zuzunehmen. In der gleichen Arbeit konnten GASSER und ERLANGER auch nachweisen, daß die Amplitude des konditionierten SAP ebenso wie die Geschwindigkeit ihrer Fortleitung mit dem Abstand vom Reizort wieder zunahm. Wie LUCAS 1911 bereits angenommen hatte, waren die Veränderungen des zweiten AP im peripheren Nerven bei Doppelreizung an gleicher Stelle wie an verschiedenen Orten im Nervenverlauf gleich. Vergleiche zum Verhalten einzelner Fasern unter gleichen Untersuchungsbedingungen konnten nicht ermittelt werden.

Für das fortgeleitete SAP eines peripheren Nerven waren jedoch die wesentlichen elektrophysiologischen Kriterien in der absoluten und relativen Refraktärperiode festgelegt.

Nachschwankungen des Membranpotentials nach Ablauf eines AP, die "supernormale" und "subnormale" Phase mit unterschiedlicher Erregbarkeit wurden zwar von GASSER (1937) diskutiert, aber erst durch GRAHAM und LORENTE de NO (1938) sowie v.BRÜCKE et al. (1941) sowohl für motorische wie sensible Fasern bestimmt. Die Erklärung der elektrischen Phänomene des Erregungsablaufes durch die Ionentheorie der Erregung war erst ein weiteres Jahrzehnt später möglich (HODKIN, HUXLEY und KATZ, 1949; STÄMPFLI, 1971).

1.3.2. Refraktärperioden am menschlichen Nerv in situ

Messungen zu absoluter wie auch relativer Refraktärperiode peripherer Nerven in situ wurden beim Menschen von GILLIATT und WILLISON (1963) berichtet; sie stimulierten den n.medianus perkutan durch Doppelreize am Handgelenk und leiteten die evozierten NAP am Ellenbogen bzw. Oberarm ab. Jeweils 50 Stimulationen waren erforderlich, um die NAP zu ausreichend messbaren Kurven zu summieren. Der erste, konditionierende Stimulus war in allen Untersuchungen stets supramaximal; der zweite Reiz wurde in Intensität und Intervall variiert. So konnte sowohl der Beginn der relativen RFP wie auch die Erregbarkeitsschwelle bei noch kürzerem Reizintervall festgelegt werden. Auch die Übererregbarkeitsphase (bei etwa 6.0 ms Stimulusintervall) ließ sich auf diese Weise erfassen. Die berichteten Ergebnisse blieben auf 4 gesunde Testpersonen beschränkt.

Bei Verwendung von Nadelelektroden kann die Reizstärke vermindert werden, da der Reiz unmittelbar am Nerven appliziert wird; es kann auch - bei Gesunden - auf Summation einer Serie von AP verzichtet werden; HOPF (1964) maß Nervenaktionspotentiale von 90 bis 200 μV .

Supramaximale Doppelreizung von fünffacher Schwellenintensität zeitigte geringfügig unterschiedliche absolute Refraktärperioden ("Kritische Intervalle") für den n.ulnaris bei 19 gesunden Probanden in Abhängigkeit von der Reizlokalisation: Der bei Stimulation am gleichen Ort festgelegte Bereich von 0.55 bis 0.7 ms verkürzt sich um 0.1 bis 0.2ms bei Reizung an unterschiedlichen Orten entlang des Nerven, wohl bedingt durch eine kürzere Nutzzeit bei nicht durch den konditionierenden Reiz verändertem elektrischen Feld.

Während GILLIATT und WILLISON (1963) ebenso wie HOPF (1964) die Refraktärperioden nur für den gesamten, gemischten Nerven bzw. TACKMANN und LEHMANN (1974) für Hautnerven festlegen konnten, erlaubt die Kollisionstechnik von KIMURA (1976) die motorischen Fasern selektiv zu erfassen. Die Ableitung des evozierten Muskelaktionspotentials vereinfacht die Auswertung wegen dessen größerer Amplitude. Störend ist jedoch, daß die gegenüber den Nervenaktionspotentialen breiteren Muskelaktionspotentiale sich schon bei größeren Reizintervallen überlappen. Frühere Versuche mit der Auswertung von Muskelaktionspotentialen nach Doppelstimulation blieben infolgedessen unvollständig auswertbar (WAGMANN und FLICK, 1951). In der Technik nach KIMURA wird das konditionierende, proximal ausgelöste NAP durch ein antidrom laufendes, distal evoziertes NAP ausgelöscht. Abgeleitet werden über dem Muskel das durch den distalen Reiz verursachte MAP und das proximal ausgelöste Testpotential mit einer Latenz, die nach der Strecke zwischen den Reizpunkten bemessen ist. Mit Doppelreizen, die 50 % über der zu einer maximalen Einzelantwort erforderlichen Intensität lagen, bestimmte KIMURA die absolute RFP für den n.ulnaris bei 24 Probanden mit $0.77 \pm 0.18\text{ms}$, die relative RFP mit $2.03 \pm 0.57\text{ms}$. Kriterien waren zum einen das Auftauchen eines konditionierten AP, zum anderen das Erreichen der vollen Amplitude eines einzelnen AP. Die mit abnehmendem Reizintervall ansteigende Verzögerung der konditionierten Reizantwort (GILLIATT und WILLISON, 1963; BUCHTHAL und ROSENFALCK, 1966; LOWITZSCH et al., 1973; TACKMANN und LEHMANN, 1974) wird zwar auch von KIMURA beschrieben, nicht jedoch ausgewertet. Hierzu wäre eine vierte Reizung erforderlich, die die Ableitung eines proximal evozierten Einzelpotentials zum Vergleich ermöglichte.

Der Autor selbst schränkt ein, daß nicht die eigentliche relative Refraktärperiode des Nerven mit seiner Technik erfasst wird, sondern die Verteilung der absoluten Refraktärperioden innerhalb des Faserspektrums. Es ist bekannt, daß ein erniedrigtes, aber fortgeleitetes AP einer einzelnen Nervenfasern schon nach wenigen Zentimetern Laufstrecke die volle Amplitude zurückgewinnt. Aufgrund verzögerter Leitung während der relativen RFP erreicht das NAP distale Nervenabschnitte erst nach dieser Phase (TASAKI, 1953), sodaß aus der Verzögerung, nicht der Amplitude auf die relative RFP geschlossen werden könnte. Die Unterschiede der Strecken zwischen proximalem und distalem Reizpunkt beeinflussen bei dieser Methode nicht wesentlich die Amplituden der konditionierten Antworten, wohl aber deren Leitungszeiten: Mit Zunahme der Elektrodendistanz verzögert sich die muskuläre Antwort auf den Testreiz (KIMURA et al., 1978). Dies ist auf die längere refraktäre Nervstrecke zurückzuführen, die das Testpotential durchlaufen muß. Eine zusätzliche Verzögerung ist möglich durch die Refraktärität, die das antidrome Kollisionspotential hinterläßt. Sie dürfte aber nur bei kurzen Distanzen zwischen den Reizpunkten eine Rolle spielen, wenn das Testpotential noch innerhalb der relativen Refraktärperiode nahe am distalen Reizpunkt eintrifft und somit eine weitere Verzögerung erfährt. Wird die Strecke zwischen den Reizpunkten groß genug gewählt, um eine volle Erholung am Kollisionsort zu ermöglichen, bevor der Testimpuls passiert, spiegeln Änderungen seiner Amplitude und seiner Verzögerung Erregbarkeitsänderung während der RFP unter den Bedingungen einer Doppelreizung nur am proximalen Reizpunkt wider. BETTS (1976) und BETTS et al. (1976), die ebenfalls die Reaktion eines peripheren Nerven auf Doppelstimulation

am gleichen Ort untersuchten, setzten zur Isolierung des konditionierten NAP erstmals eine elektronische Subtraktionstechnik ein: Der n.ulnaris oder der n.medianus wurden am Handgelenk durch 2 gleichgroße supramaximale Stimuli gereizt, das antidrom geleitete Doppelpotential am Ellbogen abgeleitet und elektronisch gespeichert. Anschließend wurde jeweils die Antwort auf einen Einzelreiz, der dem ersten der Doppelreize entsprach, von dem Inhalt des Speichers abgezogen. Die resultierende Kurve entspricht dem konditionierten AP, das nach mehrfacher Wiederholung des Vorganges und Summation in einem Averager nach Amplitude und Verzögerung ausgewertet werden konnte.

Für 13 bzw. 14 Probanden zwischen 7 und 36 Jahren geben die Autoren eine "maximale RFP" von 3.06 ± 0.66 ms und eine "minimale RFP" von 0.74 ± 0.22 ms an. Obwohl nach den beschriebenen Untersuchungsbedingungen sicher Unterschiede in der Umgebungstemperatur der untersuchten Nerven bestanden, liegen die Werte dieser und früherer Messungen anderer Autoren nahe beieinander (TASAKI, 1949; GILLIATT und WILLISON, 1963; BUCHTHAL und ROSENFALCK, 1966).

Ähnliche Ergebnisse ließen sich rechnerisch aus Versuchsanordnungen ermitteln, die eine Verzögerung oder den Ausfall von Antwortpotentialen auf kurze Serien von zumeist 5 Reizen in unterschiedlicher Frequenz erfassen ließen (LOWITZSCH und HOPF, 1972; LOWITZSCH et al., 1973; HOPF et al., 1974).

2. PROBLEMSTELLUNG

2.1. GRENZEN KLINISCHER ANWENDBARKEIT NEUROGRAPHISCHER METHODEN

Keine der geschilderten Methoden zur direkten oder indirekten Erfassung der Refraktärperioden peripherer Nerven haben breiteren Eingang in die klinische Diagnostik gefunden. Dies gilt insbesondere für die Anwendung bei Kindern.

Mehrere Gründe sind offensichtlich:

1. Die Methoden sind zeitraubend; jede einzelne Untersuchung ist langwierig und läßt sich durch Übung nur gering verkürzen.
2. Die Auswertung der Meßdaten erfordert weiteren, meist beträchtlichen Zeitaufwand, zumal wenn die Ausmessung neurographischer Daten am Leuchtschirm des Oszillographen durchgeführt werden muß.
3. Die Messung erfordert vor allem vom Patienten Kooperation und Geduld; beides ist nur begrenzt zu erwarten, vor allem bei Kindern, denn
4. die Untersuchung ist unangenehm bis schmerzhaft. Es müssen entweder mehrere Nadelelektroden placiert, in ihrer Lokalisation wiederholt korrigiert oder aber höhere Reizintensitäten angewendet werden; meist sind mehrere Reizungen zur Festlegung von Stimulations- und Ableitbedingungen bereits vor den eigentlichen Messungen erforderlich.

Somit ist noch immer die einzige, der klinisch-elektrophysiologischen Untersuchung an Kindern zugängliche Funktion die der maximalen Nervenleitge-

schwindigkeit, die aus dem Summenpotential abzulesen ist. Darüber hinaus ist die Bestimmung der RFP als Ausdruck für die Schnelligkeit der Impulsleitung nur ein Aspekt nervaler Funktion; ein wahrscheinlich wesentlicher ist die Genauigkeit der Informationsübertragung.

Die Information wird in den Nervenfasern in Form von Impulsmustern transportiert (EYZAGUIERRE & KUFFLER, 1955). Sie ist somit abhängig von der Fähigkeit der Nervenfasern, aufeinanderfolgende Impulse als Aktionspotentiale nach Zahl und Zeitpunkt exakt weiterzugeben.

Folgen die Erregungen rasch aufeinander, so kann die Fortleitung eines Teiles der AP unterbleiben, wenn sie in die Refraktärperiode (RFP), die Erholungsphase der Nervenfasern, fallen.

Die Dauer von absoluter und relativer RFP ist daher ein zweites Kriterium der Nervenfunktion.

Einzelne der besprochenen Arbeiten über die klinische Anwendung von Techniken zur Erfassung der RFP deuten einen wesentlichen Indikationsbereich an: frühe Stadien primärer oder sekundärer Polyneuropathien mit (noch) normalen Leitungsgeschwindigkeiten der Summenpotentiale. Hierbei können wiederholte Messungen zur Verlaufskontrolle erforderlich werden, was die vorgenannten praktischen Probleme vermehrt.

2.2. BEDINGUNGEN FÜR EINEN WEITEREN NEUROGRAPHISCHEN PARAMETER

Aus den Schwierigkeiten mit bekannten Methoden lassen sich Kriterien für eine zu erarbeitende Methode bzw. Technik ableiten, die gegenüber Änderungen der RFP empfindlich ist;

- a. Die Belästigung der Patienten soll so gering gehalten sein, daß die Untersuchung auch an Kindern problemlos durchgeführt werden kann, somit sollten Nadelelektroden vermieden werden.
- b. Die Untersuchungsdauer soll in zeitlich vertretbarem Rahmen bleiben.
Zur Erfüllung dieser Grundbedingungen ergeben sich aus den bekannten Methoden detaillierte technische Kriterien:
- c. Reiz- und Ableitbedingungen sollen festgelegt sein, nicht von den jeweiligen individuellen Meßdaten abhängen.
- d. Die auszuwertenden Daten sollen weitgehend unabhängig von individuellen, variablen Ableitbedingungen wie Hautwiderstand, Elektrodenlage, Körperhaltung des Probanden sein, um den Vergleich mit Normdaten zu ermöglichen.
- e. Die auszuwertenden Biosignale sollen so weit über dem Rauschpegel sein, daß eine unmittelbare Auswertung ohne Average-Verfahren möglich ist.
- f. Die Auswertung soll weitgehend automatisiert werden.

Für das konzipierte Meßverfahren sind Normbereiche für verschiedene Altersgruppen zu ermitteln und Abhängigkeiten der Meßdaten von anderen als den gesuchten Parametern zu bestimmen. An klinisch definierten Krankheitsbildern soll ferner die Empfindlichkeit der Methode überprüft und ein entsprechender Indikations- und Aussagebereich festgelegt werden.

Anhand dieser Kriterien wurde die "neuromuskuläre Reaktion auf Paarstimulation (NMRPS)" methodisch und technisch entwickelt.

3. METHODE UND TECHNIK

3.1. PRINZIP

Ein oberflächlich gelegener, gemischter peripherer Nerv wird perkutan durch zwei gleich große supramaximale elektrische Stimuli erregt. Der Reizabstand liegt im Bereich der relativen RFP. Die evozierten MAP eines oberflächennahen, abhängigen Muskels werden perkutan abgeleitet und im Elektromyographen verstärkt. Der Kurvenverlauf wird elektronisch gespeichert. Anschließend wird ein einzelner Reiz entsprechend dem ersten der Doppelreize gegeben. Das resultierende MAP wird in einem zweiten Speicher aufgenommen. Durch Subtraktion dieses Speicherinhaltes von dem der Doppelantwort läßt sich das konditionierte MAP isoliert darstellen (Graph.3.1.). Es wird nach Amplitude, Form, Fläche und zeitlichem Auftreten ausgewertet. Die Meßdaten werden als Relativwerte zu den entsprechenden Messungen der jeweiligen Einzelantwort notiert. Der Vorgang wird bei mehreren definierten Reizintervallen wiederholt. Eine automatische Wärme- und Kontrolleinheit sorgt für gleichbleibende, definierte Oberflächentemperatur der untersuchten Extremitäten.

3.1.1. Diskussion des Prinzips: Frühere Anwendung ähnlicher Methoden

Das Prinzip, die muskuläre Antwort auf Doppelstimulation des zugehörigen Nerven zu messen, hat bereits HELMHOLTZ (1854) im Tierexperiment angewendet. Ihm stand zwar nur die Muskelkontraktion als mechanisches Maß zur Verfügung, er konnte aber bereits festlegen, daß bei Reizintervallen unter etwa 1.67ms kein zusätzlicher Kontraktionseffekt durch den maximalen Zweitstimulus zu erzielen war. Ähnliche Versuchsanordnungen verwendete-

ten BERNSTEIN, 1871; SEWALL, 1879; KRONECKER und STIRLING, 1878; LUCAS, 1911 und 1917.

Die elektrischen Phänomene am Nerv- Muskel-Präparat in Abhängigkeit von Doppelstimulationen des zugehörigen Nerven haben insbesondere ECCLES und O'CONNOR (1939) beschrieben.

Eine erste, früher schon erwähnte experimentelle Anwendung dieser Methode beim Menschen wird von WAGMAN und FLICK 1951 berichtet. Die Auswertung beschränkte sich auf die Verzögerung des konditionierten MAP; auch wenn bei diesen Untersuchungen eine auch zeitliche Verzerrung des Signals durch das erste, überlappende MAP wahrscheinlich ist, ließ sich doch schon die später von KIMURA et al.(1978) näher diskutierte Abhängigkeit zwischen Abstand von Reiz- und Ableitort und der Verzögerung des konditionierten AP nachweisen.

3.2. TECHNIK

Für Reizung, Ableitung, Verstärkung und temporäre Speicherung wurde ein MEDELEC MS6-System benutzt. Die Analogdaten wurden über ein Interface mit Analog-Digital-Wandler "Andy" zu einem Mikrocomputer COMMODORE cbm 3016 transferiert.

Schema des Datenflusses: Graphik 3.2., Gerätezusammenstellung in Tab.3.2.A.

3.2.1. Reizung

Rechteckimpulse von 0,2 ms Dauer und 200 V wurden über Oberflächenelektroden dorsal des capitulum fibulae über den n.peroneus superficialis (Graphik 3.2.1.) appliziert. Zumeist wurden mit NaCl-Lösung getränkte

Filzelektroden verwendet, die in Längsrichtung des Nerven angeordnet waren; die Kathode lag distal. Nach Doppelreizung im Abstand von maximal 8, zum Teil auch 10, und später nur 6ms, visueller Überprüfung der abgeleiteten Potentialkurven und nach dem Speichervorgang wurde jeweils ein Einzelreiz gegeben. Der Abstand zwischen Doppel- und Einzelreizung lag bei 30s.

Der Vorgang wurde mit kürzeren Reizintervallen im Abstand von je 1ms in der Regel bis 3ms und dann nochmals bei 2,5ms wiederholt.

3.2.2. Ableitung

Der Proband liegt auf dem Rücken, die untersuchte Extremität - in der Regel das linke Bein - wird horizontal gelagert und soll entspannt sein. Über dem m.extensor digitorum (pedis) brevis (links) werden Oberflächenelektroden so angeordnet, daß ein Einzelreiz in einem möglichst hohen, symmetrischen und biphasischen Antwortpotential mit primär negativer Auslenkung resultiert. Hierzu genügt es meist, die filzbedeckten Metallelektroden im Abstand von 4cm in einer Halterung zu fixieren und mit einem Klettenband in Längsrichtung des Muskelverlaufs zu befestigen. Nur gelegentlich sind bei sehr kleinen Antwortpotentialen Zinnplättchen-Elektroden erforderlich, die in größerem Abstand voneinander mit Klebeband zu fixieren sind. Die Impedanz der Elektroden wurde nicht kontrolliert, da nur Vergleichswerte ermittelt werden zu jeweiligen Einzelaktionspotentialen, die somit eine intraindividuelle Eichung darstellen. Die abgeleiteten Aktionspotentiale werden nach Filterung (Hochpassfilter 3.2kHz, Tiefpassfilter 32Hz) im Differentialverstärker so vergrößert, daß auf dem Bildschirm eine Gesamtauslenkung von etwa 6cm entsteht.

3.2.3. Datenspeicherung, Transfer

Synchron mit Reizbeginn beginnt die Datenacquisition des temporären elektronischen Speichers (SDS6) für die Dauer von 50ms. Der gespeicherte Kurvenverlauf bleibt auf dem Bildschirm des Oszillographen sichtbar. Nach visueller Überprüfung zur Vermeidung von störenden Artefakten wird der Speicherinhalt übertragen in die Einheiten DAV6 und AX6 des MS6 - Systems und parallel hierzu in den Mikrocomputer. Die Speicher SDS6 und DAV6 haben je 1024 Speicherplätze zu je 8 bit. Dies erlaubt, die Potentialkurven ausreichend genau wiederzugeben. Durch die Einheit AX6 wird der Speicher DAV6 unterteilt in zwei Teilspeicher A und B mit je 512 Plätzen; nach Modifikation des Gerätes können aus dem temporären Speicher SDS6 die Daten der geraden (für Speicher A) oder ungeraden (für Speicher B) Plätze abgerufen werden. In Speicher A wird der Potentialverlauf der Doppelantwort ($AP1 + AP2$), in Speicher B die Einzelantwort (entsprechend $AP1$) übertragen. In der Einheit AX6 ist ein Subtraktionsprogramm für die Teilspeicher vorgesehen; nach der Modifikation der Datenacquisition erlaubt es für $(A-B)$ eine Punkt-für-Punkt-Subtraktion. Der errechnete Kurvenverlauf $(A-B)$ entspricht dem isolierten konditionierten Antwortpotential $((AP1 + AP2) - AP1)$ und läßt sich auf dem Bildschirm darstellen. Während der Serienuntersuchungen wurde die visuelle Ausmessung mit Hilfe eines eingebauten Markers nur zur Kontrolle der Genauigkeit der Datenübertragung auf den Mikrocomputer und zur Austestung des Rechenprogrammes vorgenommen.

Über einen Ausgang der Einheit SDS6 werden die Daten der jeweiligen Doppel- und Einzelantworten zu einem A/D-Wandler "Andy" geleitet und von dort aus in digitaler Form im Mikrocomputer in zwei in entsprechender Dimension programmierte Speicher übernommen. Der Beginn der Datenüber-

tragung für Kurve A (AP1+AP2) oder B (AP1) kann vom Rechenprogramm aus gesteuert werden. Eine zusätzliche, industriell nicht vorgesehene Sperrschaltung gewährleistet, daß der Datentransfer stets mit dem 1. Speicherplatz beginnt; darauf ist das Rechenprogramm für die Erfassung des zeitlichen Ablaufes und der charakteristischen Kurvenpunkte angewiesen.

3.3. AUSWERTUNG, DATENBERECHNUNG UND MESSKRITERIEN

Das Rechenprogramm zur Auswertung der Potentialverläufe beansprucht in seiner letzten Modifikation eine Rechnerkapazität von etwa 8.5k-Byte. (Flußdiagramm und Gesamtprogramm außer Maschinenprogramm für Dialog mit A/D-Wandler im Anhang.) Das Programm sieht mehrere Unterbrechungen vor:

- a. Veranlassung der Datenübertragung und Wahl von Speicher A oder B, Wiederholung dieses Schrittes für den zweiten Speicher oder aber zu Korrekturleseungen für einen der Speicher.
- b. Start des Rechenprogrammes, hierzu Eingabe der Verstärkung und der Zeitdauer, über die sich die Speicherung erstreckt (fast stets 50ms).

Nach der Datenacquisition korrigiert das Programm zunächst die Grundlinie, die durch Änderungen der Feldstärken usw. schwankt. (Bei der visuellen Auswertung am Oszillographen ist diese Verschiebung unerheblich.)

Hierzu wird der Inhalt der ersten 50 Speicherpunkte gemittelt und alle folgenden Speicherpunkte um diesen Wert korrigiert. Der Zeitraum von 5ms, der durch die 50 ersten Speicherinhalte reprä-

sentiert wird, liegt bei den gewählten Untersuchungsbedingungen stets innerhalb der Latenz vor Auftreten des ersten AP.

c. Nächster Schritt des Programmes ist die Punkt-für-Punkt-Subtraktion (A-B)(Graph 3.3.A.).

d. Sowohl für den Speicherinhalt B (entsprechend AP1) wie für die errechnete Kurve A-B (entsprechend AP2) erfasst das Programm dann folgende Charakteristika (Graph 3.3.B.):

- Punkt der maximalen negativen Deflektion: Amplitude gemäß Speicherinhalt, Zeitpunkt entsprechend Speicherplatz.
- Zeitpunkt des Durchganges durch die Grundlinie nach dem negativen Maximum.
- Summation aller Speicherinhalte als Maß für die vom Aktionspotential begrenzte Fläche. Um die Größenordnung dieser Zahl überschaubar zu halten, wird durch die Zahl der Speicherplätze (512) dividiert; diese Größe wird als "Mittlere Amplitude" angegeben. Da diese Größe auch alle Schwankungen der Grundlinie außerhalb des AP enthält, wurden für einen Teil der Untersuchungen zusätzlich die von negativem Maximum und dem Durchgang durch die Grundlinie begrenzten Speicherinhalte summiert (BO).

Alle weiteren Parameter sind rechnerische Größen:

- Slope: Verhältnis von maximaler negativer Amplitude zur Zahl der Speicherplätze zwischen negativem Maximum und nachfolgendem Grundliniendurchgang. Der "Slope" kann als einfaches Maß für die Potentialsteilheit angesehen werden.

- Basis: Strecke zwischen den Speicherplätzen "negatives Maximum" bis Grundlinien- (Null-) durchgang.
"Base" oder "Basis" als einfach zu erfassendes Kriterium spiegelt an einem Teilverlauf die Potentialdauer und deren Änderungen wider.

3.3.1. Relativwerte

Alle Meßwerte sind als Verhältnisgrößen des Vergleichspotentiales AP1 angegeben. Die Parameter "Maximale Negative Amplitude" (NA) und "Mittlere Amplitude" (MA) sind in Prozent der entsprechenden Werte AP1, "Slope" (S) und "Base" (B) als Division (Base AP2/Base AP1 bzw. Slope AP2/Slope AP1) vermerkt. Als absoluter Zahlenwert wird nur die Verzögerung der konditionierten Aktionspotentiale registriert. In den graphischen Darstellungen der Ergebnisse ist die Verzögerung (Delay, D) in der Ordinate als Differenz zwischen Reizintervall und Latenz der negativen Maxima von AP1 und AP2 eingetragen.

Die Messung in Relativwerten erlaubt, interindividuell und intraindividuell variable Einflüsse auf die abgeleiteten Biosignale wie Hautwiderstand, Feldgröße, Elektrodenlage und Impedanz zu vernachlässigen.

3.4. TEMPERATURKONSTANZ

Der Einfluß der Temperatur auf den Erregungsablauf und die Restitution des Ruhepotentials an Nerv und Muskel ist erheblich und durch eine Reihe experimenteller Arbeiten in vitro und in situ belegt (GOTCH und BURCH, 1899; LUNDBERG, 1948; HODGKIN und KATZ, 1949; TASAKI, 1949; MILLER, 1970; HLAVOVA et al., 1970; LEHMANN, 1976). Daher wird die Oberflächentemperatur über dem gesamten Abschnitt zwischen Reiz- und Ableitelektroden an der untersuchten Extremität durch Infrarotstrahler gewärmt bzw. bei 34⁰C gehalten. Die Temperatur wird etwa in der Mitte zwischen Reiz- und Ableitelektroden über dem Nervenverlauf gemessen durch einen Oberflächenfühler, verbunden mit einem digitalen Thermometer

(Bailey BAT8). Eine zusätzlich eingebaute elektronische Einheit erlaubt die Ein- und Ausschaltung der Wärmelampe über zwei Steuerrelais. Die Hysteresis der Temperaturregelung beträgt 1.0°C . (Ein engerer Bereich erwies sich in Vorversuchen als unpraktikabel und zu empfindlich, beispielsweise gegenüber kleinen Lageveränderungen der Temperatursonde im Strahlengang der Heizquelle.)

Eine zweite Steuereinheit ist aus Sicherheitsgründen eingebaut, um die Abschaltung des Strahlers bei Unterbrechung der Temperaturmessung zu gewährleisten; ein entsprechender Defekt wird angenommen bei einer Anzeige der Oberflächentemperatur unter 25°C .

4. NORMDATEN

4.1. NORMDATEN FÜR ERWACHSENE

Sieben männliche und 7 weibliche Probanden zwischen 23 und 37 Jahren stellten sich zur Verfügung; ihre neurologische Eigen- und Familienanamnese war nicht belastend, ihr orientierender neurologischer Befund normal. Die Ergebnisse sind in Tab.4.1. zusammengefasst und in Graph.4.1. dargestellt. Eine Trennung der Daten nach dem Geschlecht der Probanden zeitigte keine statistisch verwertbaren Unterschiede, die Daten der getrennten Gruppen sind daher nicht aufgeführt.

Berücksichtigt wurden nur die Ergebnisse der Messungen bei Reizung mit 6ms und weniger ms Intervall, da in diesem, der relativen RFP entsprechenden Bereich Änderungen bei pathologischen Prozessen am ehesten zu erwarten sind. Für alle Meßgrößen außer der mittleren Amplitude nimmt die Streuung der Werte mit Verkürzung des Reizintervalles zu. Die größte Variabilität zeigt der Parameter "Mittlere Amplitude" (MA). Eine Abhängigkeit der Streuung von der Reizlatenz ist hier nicht zu erkennen. Die Änderung der maximalen Amplitude mit einem Abfall um knapp 20% entspricht der Minderung der Kurvenneigung, repräsentiert durch "slope" (S). Dies erklärt sich aus der nur geringfügigen Änderung der Grundlinie, für die der Parameter "base" (B) Anhalt bietet. Die deutlichsten Unterschiede weist die Verzögerung des konditionierten MAP, gemessen am negativen Maximum (NA) auf. Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen den Differenzen zu den Reizintervallen, (D). Standardabweichungen und Variationskoeffizient sind für die Absolutwerte der Maxima-Zeitabstände, nicht für die Differenz zu den Reizlatenzen errechnet.

4.2. NORMDATEN FÜR KINDER

Fünfundzwanzig Kinder (13 Knaben und 12 Mädchen) zwischen 6 und 17 Jahren, die neurologisch unauffällig und wegen gering beeinträchtigender Erkrankung (z.B. Pyelonephritis, erster Schub einer Nephrose) die Klinik aufsuchten, waren zur Untersuchung bereit. Das Einverständnis der begleitenden Elternteile lag vor.

Die Daten sind in Tab.4.2. und Graphik 4.1. wiedergegeben. Kein Wert unterscheidet sich mit Signifikanz von den entsprechenden Daten der Erwachsenengruppe.

4.3. INTRAINDIVIDUELLE VARIABILITÄT

Die Schwankungsbreite der Meßwerte bei einem einzelnen Probanden wurde sowohl bei einer weiblichen, 23 Jahre alten wie einer männlichen, 37 Jahre alten Versuchsperson ermittelt.

Die 18 bzw. 16 Einzeluntersuchungen fanden innerhalb von 4 Wochen und zu unterschiedlichen Tageszeiten statt. Beide Probanden waren gesund und auch nicht in ihrer Vorgeschichte neurologisch belastet.

Für die maximale (NA) wie für die mittlere Amplitude (MA) war die Streuung der Daten bei der Probandin größer, ansonsten lagen Standardabweichungen wie auch Variationskoeffizienten meist im gleichen Bereich, (Tab.4.3.A.und B. und Graph 4.3.A.). Auch für den Vergleich zu den Normdaten bei Erwachsenen ist festzustellen, daß keine größeren Diskrepanzen in den Streubreiten vorliegen. Die Variabilität interindividueller Daten ist somit größtenteils bereits durch die intraindividuelle Streuung bestimmt.

Die Variabilität des Einzelpotentials innerhalb eines (Untersuchungs-) Zeitraumes von 40min. bei dem männlichen Probanden war mit 9.0% am größten für den Parameter S (Tab.4.3.C.); ein Trend zur Abhängigkeit von der Dauer der Untersuchung war für Potentialfläche (MA), maximale Amplitude (NA) und Steilheit (S) erkennbar (Graph.4.3.B.).

Dies begründet die Wiederholung des Vergleichspotentials nach jeder Doppelreizung.

4.3.1. Intraindividuelle Abhängigkeit von der Reizgröße

Vorversuche zeigten, daß ein Rechteckimpuls von 200Volt Amplitude und 0.2ms Dauer ausreichend supramaximal ist, um bei allen Probanden der Voruntersuchungen (durchgeführt anhand klinisch indizierter Messungen der motorischen NLG) ein sicher maximales MAP auszulösen, sofern nicht schwerere Grade einer Funktionsbeeinträchtigung des peripheren Nerven vorliegen. In Fällen ausgeprägter Neuropathie ist zumeist auch ein in der Form verändertes, häufig polyphasisches MAP zu erwarten, was die Bestimmung der NMRPS mit dem vorgegebenen Auswertprogramm nicht erlaubt.

Bei beiden Probanden konnte in unmittelbar aufeinanderfolgenden Vergleichsableitungen nachgewiesen werden, daß eine Erhöhung des Reizimpulses auf 250V 0.2ms, bzw. 200V 0.5ms ohne Einfluß auf die Parameter der NMRPS bleibt. Dieser Vergleich wurde bei beiden Probanden zweimal an unterschiedlichen Tagen durchgeführt.

Die Einzelwerte sind nicht tabellarisch aufgeführt, da sie innerhalb der intraindividuellen Streuung lagen.

4.3.2. Intraindividuelle Abhängigkeit von der Temperatur

Bei den gleichen zwei Probanden wurde der Einfluß der Temperatur überprüft anhand des Vergleiches von Ableitungen bei 28 und 34⁰C Oberflächentemperatur der Haut. Die Untersuchungen bei 28⁰C wurden an kalten Tagen morgens und bei Raumtemperatur von unter 18⁰C durchgeführt. Sie wurden bei beiden Probanden an anderen, entsprechenden Tagen wiederholt. Die Vergleichsmessungen bei 34⁰C fanden jeweils am gleichen Tag nachmittags statt.

Die in Tab.4.3.2. und Graph.4.3.2. wiedergegebenen Unterschiede vor allem in der Latenz des konditionierten MAP belegen die Notwendigkeit der Temperaturkonstanz für die Vergleichbarkeit der NMRPS-Daten.

Eine Temperaturmessung unmittelbar an Nerv und /oder Muskel wäre zwar wünschenswert, ist jedoch nicht praktikabel: Es müßte entlang der gesamten Strecke zwischen Reiz- und Ableitelektroden gemessen werden. Es erscheint zudem fraglich, ob unter der angewendeten Kontrolle und Korrektur der Oberflächentemperatur größere Schwankungen der Temperatur unmittelbar an Nerv und Muskel zu erwarten sind: Die Temperaturänderungen beeinflussen am deutlichsten die Latenzen (D) des konditionierten MAP; deren Streubreite bei der vorläufigen intra- und interindividuellen Normierung sind aber kleiner als die der anderen Parameter.

4.3.3. Abhängigkeit von der Position der Ableitelektroden

Die Lage der Ableitelektroden wurde bei jeder Meßreihe korrigiert, bis ein möglichst großes, biphasisches MAP abgeleitet werden konnte; dies war jedoch meist bei mehreren Elektrodenpositionen der Fall. Die Verwendung

von Relativwerten mindert zwar den Einfluß der Elektrodenlage auf die Messergebnisse, hebt ihn aber nicht auf.

Bei beiden Probanden der vorhergehenden Untersuchungen wurden über dem m. extensor digitorum brevis zwei Paare von Oberflächenelektroden fixiert, deren gleich lange Verbindungslinien senkrecht zueinander lagen. Das erste Elektrodenpaar wurde in üblicher Weise ausgerichtet, entsprechend der optimalen Potentialableitung. Jede Doppel- und Einzelstimulation wurde sofort nach Speicherung der Antwort wiederholt und das Aktionspotential über das zweite Elektrodenpaar registriert. Bei beiden Versuchspersonen wurde die Meßserie an einem anderen Tag wiederholt.

Die Ergebnisse sind in Tab./Graph.4.3.3. gegenübergestellt.

Bei beiden Probanden erwies sich die mittlere Amplitude (MA) als am empfindlichsten gegenüber Veränderungen der Elektrodenlage.

Die Position der Reizelektroden hinter dem Fibulaköpfchen ist aus anatomischen Gründen sehr konstant; deswegen schienen Vergleichsuntersuchungen mit unterschiedlicher Lage der Reizelektroden verzichtbar.

4.3.4. Abhängigkeit von der Distanz zwischen Reiz- und Ableitelektroden
Für die Bestimmung der Refraktärzeiten ist eine Abhängigkeit von der durchmessenen Laufstrecke zwischen Reiz- und Ableitelektroden nachgewiesen (WAGMANN und FLICK, 1951). Eine Überprüfung anhand der NMRPS war bei mehrfachen Versuchen nicht möglich wegen störender Artefakte im abgeleiteten Kurvenverlauf.

Bei allen Personen der Normgruppen war die Strecke zwischen Reiz- und Ableitelektrode gemessen worden; eine statistisch verwertbare Korrelation zu einem der NMRPS-Parameter ließ sich nicht errechnen.

5. WERTUNG DER MESSGRÖSSEN

5.1. SUMMENAKTIONSPOTENTIAL ALS VERTEILUNGSKURVE

Durch Oberflächenelektroden werden die Aktionspotentiale zahlreicher Muskelfasern erfasst. Form, Größe und Dauer des abgeleiteten Kurvenverlaufes sind durch mehrere physikalische Faktoren mitbestimmt, u.a.:

- Abstand zur Elektrode bzw.den Elektroden,
- Leitfähigkeit des Gewebes vor der Elektrode,
- Elektroden - Hautwiderstand,
- kapazitative Eigenschaften des Ableitsystems,
- bei bipolarer Ableitung zudem Richtung des Faserverlaufes und somit auch der Potentialausbreitung.

Bei Phasenunterschieden der Aktionspotentiale einzelner Fasern addieren sich die Einzelpotentiale zu unterschiedlichen Summen; maximal können sich theoretisch zwei Einzelpotentiale in der Ableitung auslöschen (Graph.5.1.). Dies beeinflusst am stärksten den Parameter der Potentialfläche "Mittlere Amplitude" (MA) (siehe 5.6.). Das Phänomen der Phasenverschiebung dürfte weniger bei normaler als bei pathologisch veränderter Nerv- oder Muskel-funktion eine Rolle spielen. Da die Nervenaktionspotentiale durch die supramaximale Stimulation synchron ausgelöst werden, ist artifiziell ein "rhythmic state" (LORENTE de NO, 1947), d.h. Synchronisation auch der Muskelfaserpotentiale erzeugt. Bei Willkürinnervation kann dies in zumeist unvollständiger Form durch "interaction", die Impulsauslösung an einem Axon durch die Erregung einer benachbarten Faser, zustandekommen (ADRIAN, 1930; weitere Literatur bei ESSLEN und MAGUN, 1958).

Nach einer für A-alpha/A-beta-Fasern supramaximalen Nervenstimulation

ist ein hoher Grad von Gleichzeitigkeit der MAP bei intakten neuromuskulären Einheiten zu erwarten, da nicht nur die Auslösung des Aktionspotentials synchron ist, sondern auch die Leitungszeiten bei den hohen Leitgeschwindigkeiten der motorischen Alpha-Neurone keine wesentliche Streuung aufweisen (LUDIN, 1961) und auch die Leitgeschwindigkeit an den Muskelfasern jeweils einheitlich (4.02 ± 0.43 ms (\pm SD) am m.biceps brachii, BUCHTHAL, GULD und ROSENFALCK, 1955; 4.6 ± 0.5 m/s am m.biceps brachii, NISHIZONO et al., 1979; 2.85 ± 4.8 m/s am m.soleus und 5-6m/s am m.tibialis anterior und m.peroneus tertius, ECCLES und O'CONNOR, 1939). Eine Funktionsstörung von Nerv, Muskel und auch möglicherweise Synapse kann in einer Verlangsamung der Impulsfortleitung in einer unterschiedlichen Zahl von Nerv- und Muskelfasern und zu unterschiedlichem Grad bestehen. Dann werden die Einzelantworten der Muskelfasern auch nach gleichzeitiger Reizung des Nerven desynchronisiert - für die klinische Elektromyographie ein wesentliches Kriterium der Aussage. Auch das an der Oberfläche abgeleitete Summenpotential kann breiter und auch polyphasisch werden; aber es bleibt ebenso wie das AP des normal funktionierenden Muskels bei wiederholter, gleicher Reizung unter denselben Ableitelektroden konstant. Die Änderung des Oberflächenpotentials kann zwar als "auffällig" konstatiert, nicht aber quantifiziert werden, da Grenzwerte der Norm aus physikalischen Gründen nicht festzulegen sind.

In der NMRPS kann die Verlangsamung einzelner Nerven- oder Muskelfasergruppen erfassbar werden, sofern nicht nur Impulsleitung, sondern auch die Repolarisationsfähigkeit gestört ist. Es ist nicht erwiesen, daß mit einer Verminderung der Leitgeschwindigkeit an Nerv- oder Muskelfaser in jedem

Fall eine verlängerte RFP dieser Faser verbunden ist. Der umgekehrte Mechanismus - verzögerte Leitung in der RFP - ist bekannt und bereits früher erörtert.

Somit ist die wesentliche physiologische Variable, die Veränderungen der NMRPS bestimmen kann, die Erholungsphase von Nerv, Muskel und auch der Synapse. Die komplexen zeitlichen Zusammenhänge des Erregungsablaufes am neuromuskulären System und deren Änderungen in den Erholungsphasen aller drei morphologisch zu trennenden Anteile haben ECCLES und O'CONNOR bereits 1939 ausführlich beschrieben.

Die Technik der NMRPS mit Stimulation nur an einem Punkt erlaubt nicht, eine mögliche Schädigung näher zu lokalisieren. Dazu müssen andere Techniken (NLG, EMG, Einzelfaserableitung, repetitive Stimulation) herangezogen werden.

Aufgrund der kaum kontrollierbaren physikalischen Einflüsse erlaubt die NMRPS auch nicht, etwa betroffene unter den erfaßten A-alpha/A-beta-Nervenfaserguppen genauer zu charakterisieren. Hierzu sind zum Teil die in Abschnitt 1.2.3. erwähnten, zeitaufwendigen Methoden in der Lage.

Die nicht näher zu quantifizierenden physikalischen Ableitbedingungen, wie die Distanz zur Elektrode, die den Beitrag der einzelnen Muskelfaser zum Oberflächenpotential wesentlich mitbestimmen, dürften zumindest zum Teil kompensiert werden durch die hohe Zahl der am Summenpotential beteiligten Fasern, die zudem nicht nach histologischen oder funktionellen Kriterien im Muskel verteilt sind. Der Einfluß von Filtercharakteristika der Haut (als Tiefpassfilter) kann allerdings nicht vermieden werden. Aufgrund der Faser-

randomisierung kann trotz der genannten Einschränkungen das an der Oberfläche abgeleitete Summenpotential der Muskelaktion auch als Verteilungskurve angesehen werden. Unter diesem Gesichtspunkt lassen sich die einzelnen Parameter der NMRPS vereinfacht werten.

5.2. NEGATIVES MAXIMUM

Da am Bildschirm am leichtesten auszuwerten, wurden Zeitpunkt und Amplitude des negativen Maximum häufig als Kriterium in entsprechenden Untersuchungen verwertet; die Aussage dieses Punktes allein ist aber vieldeutig: Unter den Bedingungen der aufgezeigten Methode besagt die Amplitude lediglich, daß zu diesem Zeitpunkt die meisten Fasern in der negativen Phase des Potentialablaufes sind; eine zum Vergleichspotential relative Änderung der Amplitude in der Refraktärperiode kann eine verminderte Zahl reagierender Fasern anzeigen, sofern eine gleiche Reaktionsweise aller oder aber der meisten Fasern vorausgesetzt werden kann. Dann muß bei gleichbleibender Grundlinie auch die Fläche und die Steilheit der Potentialflanken abnehmen. Ist dies nicht der Fall, so weist die Abnahme des Maximum auf eine Umverteilung der Reaktionszeiten, für die größte Fasergruppe also auf eine Desynchronisation hin.

Die Daten der Probanden sprechen für die erste Deutung, einer absoluten Abnahme der Zahl reagierender Nervenfasern bei Doppelstimulation innerhalb der relativen Refraktärperiode; dieser Begriff, der mit der Reaktionsfähigkeit einer Einzelfaser verbunden ist, soll für die weitere Diskussion durch den von HOPF gewählten Begriff des "kritischen Intervalles" ersetzt werden, sofern Veränderungen des Summenaktionspotentials innerhalb dieses

Zeitraumes angesprochen sind, die auf fehlende Reaktion von Einzelfasergruppen zurückzuführen sind.

5.3. VERZÖGERUNG DES KONDITIONIERTEN MAXIMUM

Eine Verzögerung der Impulsfortleitung kann prinzipiell in allen Abschnitten distal der Reizelektrode verursacht werden. Für den hypothetischen Fall einer isolierten Verzögerung des negativen Maximum des Muskel-SAP ohne Änderung der sonstigen Parameter könnte die Verzögerung im Anfangsabschnitt des peripheren Nerven unmittelbar distal der Reizstelle lokalisiert werden unter folgenden weiteren Voraussetzungen:

- a - Alle Fasern sind in der relativen, nicht absoluten RFP und können mit fortgeleiteten AP reagieren, die dann
- b - gleichmäßig an Geschwindigkeit gewinnen während ihrer Fortleitung.

Dann müßten alle Muskelfasern mit einheitlicher Verzögerung, in gleicher zeitlicher Abfolge wie beim Einzelreiz die maximale Erregung fortleiten. Dies ist nach den Probandendaten nicht der Fall. Da sowohl Amplitude wie Potentialneigung und auch Fläche mit Verminderung des Stimulusintervalles abnehmen, müssen entweder einzelne motorische Nervenfasern keine Erregung mehr leiten oder aber Synapsen und/oder Muskelfasern in ihrer Funktion ausfallen bzw. ein reduziertes Potential weiterleiten; die Verzögerung läßt sich nicht lokalisieren, die Refraktärität nicht als absolut oder relativ differenzieren.

5.4. SLOPE, STEILHEIT

Die Verbindungslinie zwischen negativem Maximum und Grundliniendurchgang bietet nicht mehr als einen groben Anhalt für die Steilheit des Potentials; exaktere Maße für die Potentialform würden wesentlich ausge dehntere Rechenprogramme erfordern. Die einfache Division von Amplitude zu der als Basis bezeichneten Strecke des Potentials erlaubt dennoch, die Art der Potentialänderung zu charakterisieren. Die Abnahme von "slope" mit Verminderung des Reizintervalles bei gleichbleibender Grundlinie weist auf eine Abnahme reagierender Fasern oder aber auf eine Größenminderung der fortgeleiteten Potentiale hin; würde sich die "Basis" vergrößern, wäre diese Aussage ohne Berücksichtigung der von der Potentialkurve umrissenen Fläche nicht möglich; so können Änderungen der Parameter "slope", "Basis" und "Mittlere Amplitude" nur aus ihrem Zusammenhang erklärt werden.

5.5. BASE, BASIS

Der als "Basis" oder Base bezeichnete Teil der Grundlinie wurde ebenfalls wegen der nur wenige Programmschritte benötigenden Definition gewählt. Zweifellos ist die gesamte Grundlinie ein aussagekräftigeres Maß, würde aber mathematische Definitionen für Beginn und Ende des Aktionspotentials erfordern, was durch die hohe Variabilität oberflächlich abgeleiteter Summenpotentiale erschwert ist.

Mit Verminderung des Stimulusintervalles verändert sich die Basis bei den erhobenen Normdaten nicht wesentlich. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, daß die Streuung der Leitgeschwindigkeiten innerhalb des kritischen Intervalles nicht zunimmt. Allerdings gilt diese Aussage nur für

eine gleichbleibende Distanz Reiz-Ableitelektroden (WAXMANN et al., 1979).

5.6. FLÄCHE

Der Parameter "Mittlere Amplitude" (MA) repräsentiert die Summe aller Potentialabweichungen von der Grundlinie im Verlauf des Ableitzeitraumes von 45.12ms. (Der Kurvenverlauf der ersten 4.88ms wird zur Bestimmung der Grundlinie verrechnet.) Der eigentliche Ablauf des Einzel- bzw. Doppelpotentials beansprucht selten mehr als die Hälfte des Ableitzeitraumes, so daß in wechselndem Maße auch Grundlinienschwankungen anderer Ursache (vor allem Reizeinbrüche) in die Summe eingehen. Optische Kontrolle und fallweise Wiederholung der Stimulation erlauben, diese Fehlerquelle klein zu halten (Tab.4.3.C.). Die genauere isolierte Summierung nur während der Potentialdauer würde wie die Berechnung der Potentialdauer selbst Definitionen der Potentialgrenzen voraussetzen. Die Tatsache, daß inter- wie intraindividuell die Streubreiten für diesen Parameter am größten sind, wird aus der höheren Abhängigkeit der Potentialflächen von physikalischen Faktoren verständlich und ist mit den Daten zur Abhängigkeit von der Elektrodenlage (4.3.3.) belegt.

Bei gesunden Probanden nimmt die vom Potentialverlauf umrissene Fläche mit Verkürzung des Reizintervalles unter 6ms etwa parallel zur maximalen negativen Amplitude (NA) ab, prozentuale Angabe zur Einzelantwort vorausgesetzt. Zudem konnte gezeigt werden, daß sich das konditionierte MAP bei den Probanden nur in der Höhe, kaum in anderen Aspekten seiner Form ändert. Das erlaubt die Annahme, daß unter normalen Verhältnissen der

Synchronisationsgrad der Einzelfaserpotentiale im kritischen Intervall sich nicht wesentlich ändert.

Somit bleiben unter Verkürzung des Reizintervalles auch Summierungs- und Subtraktionsverhältnisse der Aktionspotentiale von einzelnen Fasergruppen erhalten, die im Extremfall zur "Maskierung", d.h. Auslöschung im Summenpotential führen können (siehe Graph.5.1.). Fallen unter pathologischen Bedingungen nun "maskierende" Fasergruppen aus, so wird dies nicht zur Verkleinerung, sondern zur Vergrößerung der Summenpotentiale führen. Die paradox erscheinende Zunahme des Parameters für die Fläche, die Abweichung der prozentualen mittleren Amplitude in den Bereich über der Norm oder über frühere intraindividuelle Werte kann wie eine Abweichung unter die Vergleichsdaten auf eine Verschlechterung der Reagibilität des Nerv-Muskel-Apparates hinweisen. Somit kann für die "Mittlere Amplitude" (MA) gelten, daß die Tatsache der Abweichung, nicht aber die Richtung wesentlich sein dürfte.

5.6.1. Teilpotentialfläche

In einem späteren Stadium der Untersuchungen konnte bei einem Teil der Probanden und Patienten parallel zur "Mittleren Amplitude" (MA) auch der Mittelwert der Amplitude zwischen negativem Maximum und Durchgang durch die Grundlinie bestimmt werden ($MA\phi$).

Die Streuung dieser Werte ist ähnlich der für die gesamte mittlere Amplitude. Die Potentialschwankungen außerhalb des interessierenden Aktionspotentials dürften demnach für die Auswertung von untergeordneter Bedeutung sein.

6. NMRPS BEI ERKRANKUNGEN DER MOTORISCHEN EINHEIT

Die Entwicklung des dargestellten Rechenprogrammes und die Ableitungen bei Patienten liefen parallel zueinander; daher liegen nicht für alle Patienten bzw. Patientengruppen Messungen aller genannten Parameter vor. Maximale negative Amplitude und Zeitpunkt dieses negativen Maximum sind jedoch in allen Fällen erfasst.

Verschiedene Krankheitsbilder der motorischen Einheit wurden untersucht und im folgenden - gegliedert nach dem betroffenen Substrat - dargestellt.

6.1. PERIPHERER NERV

6.1.1. Myelinschädigung: Beispiel Polyradikuloneuropathie GUILLAIN-BARRE (PRNP)

Zwei Mädchen und drei Jungen im Alter zwischen 3 und 18 Jahren mit klinisch gesicherter, Tage bis Wochen bestehender Polyradikuloneuropathie wurden untersucht. Bei allen war die maximale MNLG am n.peroneus superficialis links deutlich vermindert. Die Daten für NA und D lagen im Normbereich außer für die Reizintervalle 3 und 4ms; nur für D4 lagen die Werte aller 5 Kinder außerhalb (Tab./Graph.6.1.1.).

6.1.2. Primär axonale Schädigung: Beispiel: Vincristin-Neuropathie (VCR-NP)

6.1.2.1. Patienten, Untersuchungsplan

Daten zur NMRPS bei VCR-NP konnten bei insgesamt 25 Kindern im Alter zwischen 7 und 18 Jahren (8 Knaben, 17 Mädchen) erfasst werden. Die Kinder standen wegen akuter lymphatischer Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom und in zwei Fällen wegen Ewing-Sarkom unter zytostatisch-radiologischem Regime, die in der Regel Einzeldosierungen von 1.5mg/m^2 K.O. VCR vorsahen. Sonstige, bekannt häufig zu Neuro- oder Myopathien führende Medikamente wurden im Zeitraum der Messungen nicht gegeben, außer bei einem Teil der Kinder vor Wiederholung der Untersuchungen 1 bis 3 Wochen nach der letzten VCR-Gabe. Die auf Einzelfälle beschränkten Daten wurden nicht mit verrechnet. Zu Therapie-Schemata (Tab.6.1.2.1.). Die neurographischen Untersuchungen wurden jeweils 2 bis 4 (-6) Tage nach Injektion von VCR durchgeführt. Wochen bis Monate später wurden 15 Kinder nochmals untersucht; hiervon sind zunächst alle, dann die Daten von 4 Kindern zusammengefasst, die bis 4 Wochen nach letzter Gabe von VCR erhoben worden sind; die breite zeitliche Streuung der sonstigen Ergebnisse in diesem Untersuchungsabschnitt erlaubt im weiteren eine Korrelationsanalyse zum zeitlichen Abstand von der Behandlung mit VCR. Bei 11 Kindern konnten NMRPS und MNLG auch vor der ersten VCR-Gabe, somit innerhalb eines Tages nach Diagnosestellung bestimmt werden. Sie erlauben auch einen intraindividuellen Vergleich während des Verlaufes. Die Daten dieser 11 Kinder unterschieden sich in keinem Parameter signifikant von der Vergleichsgruppe (siehe Normdaten 4.2.; Tab./Graph. 6.1.2.A.). Nur bei einem

Teil der Patienten gelang die Untersuchungsreihe lückenlos; auf die Messung mußte verzichtet werden, wenn der klinische Zustand nur für den Patienten unmittelbar relevante Diagnostik erlaubte.

Anlässlich jeder Messung wurde der neurologische Befund überprüft.

6.1.2.2. Ergebnisse:

Alle Kinder dieser Gruppe zeigten zumeist nach der 2., selten erst nach der 6. Gabe von VCR objektivierbare neurologische Auffälligkeiten, wie sie typischerweise bei der VCR-Neuropathie beobachtet werden (Überblick bei WEISS et al., 1974):

Abgeschwächte bis erloschene Sehnenreflexe, insbesondere Achilles- und Patellarsehnenreflex, Schwächen der proximalen Extremitätenmuskulatur, selten Störungen von Vibrationsempfinden (nur qualitativ bestimmt) und Tiefensensibilität. Flüchtige Mißempfindungen bis Schmerzen in der Muskulatur vor allem der Kiefer waren häufig, wurden aber erst auf Befragen angegeben bei stets vager Beschreibung. Schwerere Grade der VCR-NP wie passagere Paraplegie mit Stand- und Gehunfähigkeit oder paralytischer Ileus kamen im Beobachtungszeitraum nicht vor.

Die Werte für NA und D der NMRPS zeigten für einzelne Patienten Abweichungen von der Norm bereits nach der ersten VCR-Gabe, für die gesamte Gruppe jedoch ergaben sich jetzt noch keine signifikanten Abweichungen vom normalen Vergleichskollektiv wie auch von den Daten der eigenen Gruppe vor Einsatz von VCR.

Im folgenden werden in diesem Abschnitt als "signifikant unterschiedlich" nur jene Daten der NMRPS genannt, die entweder in mindestens zwei

Messungen nacheinander konstant "signifikant unterschiedlich" blieben, und/oder bei denen ein benachbarter Wert (z.B. NA4 neben NA3) signifikant von den Vergleichswerten abwich.

Nur diese Werte sind in Tab.6.1.2.2. wiedergegeben. Die relativ hohe Zahl von Parametern würde ohne eine solche, auch physiologisch begründbare Einschränkung zu statistischen Zufallsbefunden führen können. (Tab./Graph.6.1.2.B,C).

Sowohl im Vergleich zur selben Gruppe vor Einsatz von VCR wie auch zu dem Normalkollektiv wichen NA4, NA3 und NA25 nach der 3. VCR-Applikation signifikant unter den Vergleichsbereich ab (Signifikanzschranken bei den numerischen Ergebnissen: Tab./Graph.6.1.2.D. und Tab.6.1.2.2.). Nach der 4. VCR-Dosis blieb NA3 im Vergleich zu beiden Ausgangskollektiven signifikant niedrig (Tab./Graph.6.1.2.2.E.), A4 auch zur Normgruppe, gegenüber der nun auch die Verzögerung des konditionierten AP in D5, D3 und D25 abwichen. Für D3 bestätigte sich dieser Unterschied auch gegenüber dem VCR-Ausgangskollektiv vor 1. VCR-Gabe. Die Untersuchungen Wochen nach Beendigung der VCR-Behandlung verdeutlichen, daß die relativen negativen Amplituden NA nun nicht mehr aus dem Normbereich fallen, wohl aber konstant die Verzögerungen D bei Reizintervallen von 5ms und darunter (Tab./Graph.6.1.2.F.).

In dieser Gruppe war erstmals auch die maximale MNLG signifikant vermindert gegenüber beiden Vergleichskollektiven. Das trifft für die erste Gruppe (n=10), die nur mit den Parametern NA und D verrechnet werden konnte, wie auch für das Gesamtkollektiv (n=13) zu mit Signifikanzschranken $p=0.0009$ bzw. $p=0.0301$. (Tab./Graph.6.1.2.F.bzw.A., zudem Tab.6.1.2.2.).

6.1.3. Neuropathien mit Axon- und Myelinschädigung

6.1.3.1. Peroneale Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth (HMSN I).

Vier Kinder mit klinisch, elektromyo- und neurographisch sowie nach Familienuntersuchung gesicherter peronealer Muskelatrophie zeigten abnorm hohe negative Amplituden (NA) bei Reizlatenzen von 5, 4, 2.5ms; bei großer Streuung blieben die Verzögerungen der konditionierten Antwort (D) im bzw. am Normbereich (Tab./Graph. 6.1.3.1.). Die Untersuchungen wurden durchgeführt, bevor die weiteren Parameter (MA, S, B) zur Verfügung standen. Weitere Patienten mit peronealer Muskelatrophie in fortgeschrittenem Stadium konnten nicht mit ausreichender Genauigkeit untersucht werden, da die MAP entweder polyphasisch waren oder aber fehlten (nach üblicher Reizung des n.peroneus superficialis).

6.1.3.2. Urämische Neuropathie

Insgesamt wurden 63 Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) unterschiedlicher Genese und Schweregrade untersucht. Ein Teil der Kinder konnte mehrfach kontrolliert werden im Verlauf der Erkrankung. Neben der NMRPS wurden die MNLG an einer unteren Extremität und der klinisch-neurologische Status überprüft.

Achtzehn Kinder hatten objektivierbare klinische Symptome einer Polyneuropathie. Ein Kind war subjektiv und objektivierbar hierdurch wesentlich beeinträchtigt. In Auftreten, Verlauf und Schweregrad der neurologischen Symptome war kein Zusammenhang zum Verlauf der CNI erkennbar, abgesehen von meist zentral-nervösen Symptomen, die im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang zur Dialyse auftraten (Gesamt-Untersuchungsplan Tab.6.1.3.2.A., klinisch neurologische Symptomatik: Tab.6.1.3.2.B.).

6.1.3.2.1. Urämische Neuropathie bei CNI unter konservativer Therapie

24 Kinder (m = 9, w = 14) mit CNI unter konservativer Therapie wurden zum Teil mehrfach untersucht. Sechs Kinder wurden in diesem Zeitraum von zwei Jahren dialysebedürftig, zwei nierentransplantiert. Entsprechend den unterschiedlichen Schweregraden der Urämie wurden die Daten drei Gruppen zugeordnet nach Kriterien der Kreatininretention:

I : 1.5 bis 3.0,

II : 3.0 bis 5

III: über 5mg Kreatinin/100ml Serum (SCR).

Weder die Daten Na und D der NMRPS des gesamten Kollektives noch seiner Untergruppen fielen regelhaft aus dem Normbereich; die Gruppen unterschieden sich untereinander in keinem Parameter signifikant (wobei jetzt einzelne Patienten je zwei Gruppen zugerechnet wurden bei mehrfachen Ableitungen im individuellen Krankheitsverlauf; die Daten und Analysen sind nicht einzeln aufgeführt).

Soweit Einzelverläufe verfolgt werden konnten, ließ sich kein Trend erkennen. Auch war kein Bezug nachweisbar zwischen Veränderungen einzelner Parameter und der Dauer der Erkrankung seit Diagnosestellung bzw. seit Erhöhung des SCR über 1.5mg/100ml. Korrelationsanalysen zu Stoffwechselparametern der CNI (SCR, Harnstoff-Stickstoff (HST-N) und Kreatinin-Clearance (CCR)) zeitigten ebenfalls keine Zusammenhänge, auch nicht bei Verwendung reziproker ($1/SCR$) und logarithmischer ($\log SCR$) Stoffwechselfdaten oder eines Kombinationswertes der neurographischen Parameter $((100-NA)*D)$.

6.1.3.2.2. Urämische Neuropathie unter Dialyse

Von den während der Therapiephase mit Hämodialyse untersuchten Kindern sollen hier nur die Ergebnisse von 16 Kindern (m = 10, w = 6) zusammengefasst werden, die ein- oder mehrmals jeweils unmittelbar vor und nach einzelnen Dialysen untersucht wurden. Grund für diese Begrenzung ist die Annahme, daß in dieser Gruppe Änderungen der Nervenfunktion sowohl über längere Zeiträume hinweg möglich sind als auch akut in Zusammenhang mit dem Dialysevorgang, etwa durch Eliminierung neurotoxischer Substanzen ("middle molecules", BABB et al., 1972). Klinisch waren keine neurologischen Differenzen zu objektivieren.

Zur Bestimmung der NMRPS standen wiederum nur die Parameter NA und D zur statistischen Auswertung zur Verfügung; die weiteren Parameter konnten nur bei 4 Kinder mitbestimmt werden und erlaubten keine weiteren Rückschlüsse.

Es zeigten sich keine Langzeitänderungen, weder bei chronischer Hämodialyse unter und über 10 Wochen Gesamtdauer. Das war der Fall für Messungen vor und nach Einzeldialysen verglichen mit den Normwerten wie auch für den Vergleich der jeweiligen Differenzwerte der NMRPS-Daten vor und nach Einzeldialysen in den beiden Gruppen.

Die Meßwerte vor der jeweiligen Dialyse wichen vom Normkollektiv in den Verzögerungen der konditionierten Antwort (D) bei 6 und 5ms Reizlatenz ab, während die Daten nach Dialyse in verschiedenen Amplituden, nicht aber (mehr) in Verzögerungen signifikant vom Normbereich abwichen (Tab.6.1.3.2.2., hier a und b.).

In der Gegenüberstellung der Messdaten vor und nach Einzeldialysen bleibt die Verzögerung D5 signifikant unterschiedlich, (Tab.6.1.3.2.2., hier c.).

Für die Ausscheidung neurotoxischer Substanzen wird auch unter Dialysebedingungen die natürliche Restdiurese als wesentlich angesehen (SCRIBNER und BABB, 1975); daher weitere Aufschlüsselung dieser Patientengruppe nach dem Kriterium einer Restdiurese unter oder über 500 resp. 300ml/die: Untereinander zeigten diese Teilkollektive keine Differenzen; die Meßwerte ändern sich aber unterschiedlich durch die Einzeldialyse: Bei einer Restdiurese über 500ml/die ist D5, bei niedrigeren Restharmmengen NA3 und NA25 signifikant unterschiedlich, (Tab.6.1.3.2.2., hier d. und e.). Im Vergleich zu dem Normkollektiv sind bei noch niedrigerer Restdiurese (unter 300ml) auch nach Dialyse NA5, 3 und 25 abweichend, für die Gruppe mit höherer Restdiurese aber kein Wert mehr außerhalb der Norm, (Tab.6.1.3.2.2., hier f.).

Andererseits liegen für die Teilgruppe mit niedrigerer Restdiurese vor Dialyse alle Daten im Normbereich, für die mit höherer D6 und D5 außerhalb - eine paradox erscheinende Situation, vor deren hypothetischer Erklärung weitere Untersuchungsergebnisse abgewartet werden sollten.

Weitere Abhängigkeiten der nervalen Funktion könnten durch Dialysemodalitäten erwartet werden. Ein Korrelationsversuch zwischen den Änderungen der NMRPS-Daten unter Dialyse zu einem "Dialyse-Index", der den Dialyseeffekt quantifizieren helfen soll (Dialyse-Oberfläche * Dialysestunden pro Woche/Körpergewicht; SCHÄRER et al., 1979) zeitigte keine signifikanten Abhängigkeiten.

Unter den für statistische Analysen sinnvoll erscheinenden Stoffwechselfparametern waren nur CCR, HST-N und SCR ausreichend häufig bestimmt. Nur für die Erniedrigung des SCR unter Dialyse war eine Korrelation nachzuweisen für die entsprechenden Änderungen von NA und D bei kurzem Reizintervall, (Tab.6.1.3.2.2., hier g.).

6.1.3.2.3. Urämische Neuropathie nach Nierentransplantation

13 Kinder (m = 9, w = 4) konnten in unterschiedlichem Zeitabstand bis 40 Wochen zur (erfolgreichen) Nierentransplantation zumeist mehrfach untersucht werden (Tab.6.1.3.2.3.). Fünf der Patienten hatten subjektive Zeichen einer Polyneuropathie (Tab.6.1.3.2.B.), wiederum zwei hiervon pathologische Sehnenreflexe. Alle Symptome waren geringen Grades und kaum beeinträchtigend.

Unter den geprüften Parametern NA und D von NMRPS ließ sich keine statistisch zu untermauernde Abweichung vom Normbereich oder Änderung in Relation zum zeitlichen Abstand von der Transplantation nachweisen, wohl aber eine Korrelation zur CCR für die kürzeren Reizintervalle:

D4 : Korrelationskoeffizient: - 0.54, p = 0.084, N = 11

D3 : Korrelationskoeffizient: - 0.778 p = 0.005, N = 11

D25: Korrelationskoeffizient: - 0.796 p = 0.003, N = 11

Nach Transplantation normalisierten sich die Serumspiegel von Kreatinin und Harnstoff-N rasch; somit waren Beziehungen zu diesen Werten weder zu erwarten noch nachzuweisen.

6.1.3.2.4. Vergleich zu maximaler MNLG

Für keinen Einzelverlauf ließ sich ein Trend für die MNLG erkennen; für keine der Gruppen unter konservativer Behandlung und Dialyse zeigten sich statistisch verwertbare Unterschiede. Im Vergleich der Gruppe von 14 Kindern mit CNI geringen Grades (SCR 1.5-3mg/100ml) gegenüber den 6 Kindern mit terminaler CNI unter konservativer Behandlung (SCR über 5mg/100ml) nahm die MNLG sogar im Mittel zu von 49.3 ± 4.2 auf 57.3 ± 15.9 m/s (SD). Nach Transplantation korrelieren 46 MNLG-Werte zum zeitlichen Abstand vom Transplantationstermin. (Korrelationskoeffizient 0.42, $p = 0.0035$). Allerdings lag nur bei 2 der untersuchten Kinder die MNLG eine Woche nach Transplantation mit 33.4 respektive 38.2m/s unterhalb des Altersnormbereiches von 39.0 bis 47.0m/s (MORTIER, 1977). Aber auch für diesen Krankheits- bzw. Therapieabschnitt ließ sich kein individueller Trend erkennen. (Graph.6.1.3.2.4.)

6.1.4. Diskussion: Bewertung der NMRPS bei peripherer Neuropathie.

Die PRNP ist histologisch als primär segmental de- und remyelinisierender Prozess anzusehen, Zeichen axonaler Schädigung sind erst bei schwer betroffenen Fasern nachzuweisen (ARNASON, 1975). Physiologische Folge der Demyelinisierung ist eine Beeinträchtigung in der Propagation von Impulsen, leicht zu fassen mit Hilfe der MNLG-Bestimmung (bei Kindern: PETERMAN et al., 1959). Trotz deutlich verminderter maximaler MNLG

auch bei den Fällen dieser Studie wichen die Daten NA und D der NMRPS kaum oder nicht von der Norm ab. Die Zahl untersuchter Patienten ist noch gering; es konnten nur zwei der fünf gewählten Parameter bestimmt werden. Somit kann nur als Tendenz festgehalten werden, daß kein sicherer Zusammenhang zwischen Änderungen der maximalen Leitfähigkeit und der Reaktionsfähigkeit der Fasern innerhalb der relativen RFP zu bestehen scheint.

Methodisch könnte dies teilweise begründet werden mit der Auswertung unterschiedlicher Anteile des SAP: Bei der Messung der MNLG wird der Anfang der Potentialschwankung, somit die Antwort der raschest leitenden Fasergruppe, bei der NMRPS das Maximum, somit die Antwort der größten Fasergruppe ausgewertet. Gewöhnlich aber sind bei der PRNP die MNLG-Werte auch bei Maximumauswertung vermindert. Dennoch wäre der Vergleich zu Änderungen der MNLG in verschiedenen Fasergruppen sinnvoller; solche Untersuchungen liegen für das Kindesalter nicht vor.

Eine Abweichung nicht nur der maximalen MNLG, sondern auch der RFP in motorischen Fasern wies KIMURA (1976) nach: Bei einer geringen, nicht genau genannten Zahl von Patienten mit GUILLAIN-BARRE-Syndrom war die absolute RFP verlängert; in einem Beispiel begann sich ein konditioniertes MAP um 0.4 bis 0.8ms später als bei Gesunden von der Grundlinie abzuheben. J.KIMURA selbst stellt fest, daß seine Ergebnisse nicht für die Stellungnahme zu einer möglichen RFP-Beeinflussung durch primäre Myelinschädigung ausreichen. Größere Untersuchungsreihen sind auch in der Zwischenzeit nicht berichtet worden. Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse allerdings nahmen LEHMANN et al. (1971) und TACKMANN und LEHMANN (1971) an, daß die relative Refraktärperiode sich nur bei Demyelinisation

verlängere, nicht aber bei primärer Degeneration des Axons.

Diesem Schluß scheinen die Ergebnisse der NMRPS bei Kindern mit Vincristin-Neuropathie (VCR-NP) zu widersprechen: In Abhängigkeit von der Gesamtdosis von VCR veränderten sich zunächst die Amplituden (NA), später die Verzögerungen des konditionierten MAP (D). Mit zunehmendem Abstand zur letzten VCR-Applikation kehrten die Werte in umgekehrter Reihenfolge in den Normbereich zurück; beides entspricht der bekannten Abhängigkeit klinischer Symptome der VCR-NP von Dosis und Dauer (SANDLER et al., 1969; CASEY et al., 1973; ALLEN, 1978). Das histologische Korrelat der VCR-NP am peripheren Nerven des Menschen sind primär axonale Schäden; segmentale Demyelinisierung ist selten und dann nicht ausgeprägt (GOTTSCHALK et al., 1968; McLEOD et al., 1969). Nachgewiesen sind tierexperimentell zudem Schädigungen der Skelettmuskulatur (BRADLEY, 1970; CLARKE et al., 1972). Deutlich geringfügiger als beim Versuchstier treten auch beim Menschen (BRADLEY et al., 1970) myopathische Veränderungen auf, vorwiegend elektronenmikroskopisch an Myofibrillen und Z-Linien nachweisbar neben (neurogener) felderförmiger Atrophie (D'AGOSTINO et al., 1964; HILDEBRAND et al., 1965). Aber - so in einem Überblick Le QUESNE (1975) - die dominante, durch VCR beim Menschen verursachte neuromuskuläre Läsion ist die periphere Neuropathie.

Dann ist aus den Ergebnissen dieser Untersuchung zu schließen, daß die NMRPS empfindlich ist gegenüber axonalen Schäden des peripheren Nerven und möglicherweise auch deren Quantifizierung erlaubt.

Offen bleibt, ob diese Abhängigkeit unmittelbar Folge der spezifischen histologisch faßbaren Veränderungen ist oder aber sich mittelbar aus der

Unterschiedlichkeit der Fasergruppen ergibt, die mit MNLG oder NMRPS erfaßt werden: Die normalen Daten der NMRPS bei der PRNP sind - so gesehen - nur Hinweis auf die unversehrte Repolarisationsfähigkeit der erfaßten Fasergruppe, erlauben aber keine Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit der raschest leitenden Fasern. Hingegen schließt die normale maximale MNLG bei der VCR-NP funktionelle Störungen der größten Fasergruppe nicht aus. Nicht zu beantworten ist daher auch die Frage, ob Unterschiede im zunächst betroffenen histologischen Substrat des Nerven auch unterschiedliche Funktionsänderungen an der Einzelfaser bewirken. Für die klinische Bedeutung der NMRPS dürfte diese Frage jedoch von untergeordneter Bedeutung sein: Primär axonale Neuropathien zeigen im Gegensatz zu den häufigsten demyelinisierenden Prozessen meist keinen Schwerpunkt bei den dicker myelinisierten Fasern (DYCK, 1975). So darf - für klinische Belange - aus der Funktionsstörung der raschest leitenden oder aber der größten Fasergruppe auch auf das zu erwartende histologische Korrelat geschlossen werden.

Die Verläufe der NMRPS-Daten unter und nach VCR-Applikation lassen erkennen, daß hierzu mehrere Aspekte des konditionierten MAP zu berücksichtigen sind, nachgewiesen für die negative Amplitude (NA) und deren Verzögerung (D). Die NA ist ein relativer Wert; die Tatsache, daß im Verlauf der Untersuchungen bei weiterer VCR-Gabe die NA sich scheinbar wieder normalisiert, könnte auch auf einen Ausfall von Nervenfasern zurückzuführen sein, die zunächst noch auf den ersten Reiz allein, dann aber auf keinen der beiden Reize mehr mit einem fortgeleiteten NAP reagieren. Die

Mehrzahl der verbleibenden funktionstüchtigen Fasern reagiert in fortgeschrittenen Stadien möglicherweise noch mit einer zunehmenden Verzögerung. Bei der Rückläufigkeit der VCR-NP würden diese Stadien umgekehrt durchlaufen, wofür die Ergebnisse ebenfalls Anhalt bieten. Freilich könnte diese hypothetische Deutung der Aussage einzelner Parameter und ihres Bezuges aufeinander durch Änderungen der weiteren NMRPS-Parameter - beispielsweise durch eine bei der optischen Kurvenkontrolle nicht wahrgenommene Formänderung des MAP in Abhängigkeit von der VCR-Gesamtdosis - widerlegt werden.

Daher ist anhand der vorliegenden Ergebnisse nur festzuhalten, daß zur Beurteilung der NMRPS mehrere Aspekte der Potentialänderung, zumindest Amplitude und Verzögerung zu berücksichtigen sind, wobei die Verzögerung einen höheren Grad axonaler Schäden anzuzeigen scheint. Ein Zusammenhang zwischen NMRPS und der MNLG ist - wie schon bei der PRNP - nicht erkennbar; bei den Patienten mit VCR-NP sank die MNLG erst über vier Wochen nach der letzten VCR-Gabe ab, als sich die Daten der NMRPS bereits normalisierten. Eine erst späte Reaktion der MNLG ist auch von früheren Untersuchungen beschrieben (HILDEBRAND et al., 1965); mehrfach belegt ist die höchstens geringe Änderung der MNLG trotz ausgeprägter klinischer Symptomatik der VCR-NP (TOBIN et al., 1968; McLEOD et al., 1969; SANDLER et al., 1969; BRADLEY et al., 1970; MARTIN et al., 1963; CASEY et al., 1973). Andere neurographische Parameter sind als empfindlicher gegenüber der Toxizität von VCR beschrieben worden:

- a. Die sensible NLG, insbesondere das evozierbare NAP sensibler Nerven (FREUND et al., 1969; CASEY et al., 1973; MAMOLI et al.,

1980; GUIHENEUC et al., 1980), jedoch ohne statistisch zu belegende Änderungen.

- b. Der HOFFMANN - (H) - Reflex, bei dem allerdings weder die Amplitude noch deren Latenz sich ändern (ROSENTHAL et al., 1974), sondern die Schwelle für H- und M- (Muskel-) Antwort. Mit zunehmender VCR-Dosis steigt die Reizschwelle für den H-Reflex an, so daß bei einer Gesamtdosis von 15mg bei Erwachsenen die Erregungsschwelle für die direkte Muskelantwort niedriger als für den H-Reflex wurde (FREUND et al., 1969).
- c. GUIHENEUC et al.(1980) sahen das einzig adäquate Maß für die VCR-NP im Verhältnis zwischen den erniedrigten MAP nach mechanischer Auslösung des Sehnenreflexes (T-Antwort) und der in ihrem Krankengut bei initialer VCR-NP erhöhten H-Antwort am m.soleus (T/H-ratio).
- d. Das Summenpotential distaler Muskeln nach supramaximaler Reizung nimmt unter VCR in der Amplitude ab (GUIHENEUC et al., 1980; MAMOLI et al., 1980). Für den m.extensor digitorum brevis konnten MAMOLI et al. (1980) bei Erwachsenen einen unteren Grenzwert von 1mV festlegen, der Anlass zu einer Dosisreduktion geben sollte zur Vermeidung stark beeinträchtigender Grade der Polyneuropathie.

In der Zusammenfassung myo- und neurographischer Befunde bestätigen die genannten Arbeitsgruppen übereinstimmend, daß VCR eine primär axonale Nervdegeneration verursacht, die GUIHENEUC et al. distal betont sehen. Die zitierten neurographischen Methoden allerdings erscheinen kaum geeignet,

in wiederholten Untersuchungen die VCR-NP objektiv zu quantifizieren. Zumindest für Kinder sind die Verfahren nicht praktikabel. Der H-Reflex, der in einem größeren Teil dieser Studie mit abgeleitet wurde, ist außerordentlich empfindlich gegenüber Positions- und Widerstandsänderungen an der Reizelektrode, zudem von der muskulären Anspannung und der Körperlage des Patienten. Die Daten, die im Verlauf dieser Studie hierzu gewonnen wurden, erwiesen sich als zu inkonstant bzw. zu mangelhaft reproduzierbar für eine weitere Auswertung. Das SAP, das MAMOLI et al. bestimmten, erfordert den Einsatz von Nadelelektroden, was die repetitive Untersuchung erheblich belastet. Zudem müßte der für Erwachsene festgelegte Grenzwert für die VCR-Toleranz des peripheren Nervensystems für das Kindesalter bzw. verschiedene Altersgruppen erneut festgelegt werden. Eine solche Grenze konnte bislang auch nicht für die NMRPS bestimmt werden, da keine schwereren Formen einer Polyneuropathie unter VCR im Untersuchungszeitraum vorkamen. Aber es steht nicht zu erwarten, daß sie variabel ist je nach Muskel- und damit Patientengröße. Die bei der NMRPS bestimmten Relativwerte sind unabhängiger von der absoluten Potentialhöhe; zudem bestehen keine signifikanten Differenzen für die Normalkollektive von Kindern und Erwachsenen. Ungleich den sonstigen, für die Neurotoxizität von VCR empfindlichen neurographischen Parametern hat sich die NMRPS als durchaus auch wiederholt Kindern zumutbare Untersuchung erwiesen. Da auch das MAP unter dem Einfluß von VCR in der Regel nicht polyphasisch wird, können auch fortgeschrittene Grade der axonalen Nervdegeneration wie unter VCR-Medikation mit dem in dieser Studie entwickelten Auswertprogramm objektiviert werden. Dies ist nicht der Fall, wenn zu axonalen

Schädigungen auch eine Demyelinisierung hinzukommt, die durch Verminderung der Leitgeschwindigkeiten in einzelnen Fasergruppen die muskuläre Antwort auf einen Nervenreiz aufsplittert. Im Verlauf hereditärer motorisch-sensibler Polyneuropathien (HMSN I/II) wie der peronealen Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth ist dies zu erwarten (DYCK, 1975).

Bei den untersuchten Kindern mit peronealer Muskelatrophie, deren MAP über dem m.extensor digitorum brevis noch biphasisch abgeleitet werden konnte, waren zwar die MNLG erniedrigt, aber gleichzeitig die relativen negativen Amplituden (NA) aus der NMRPS abnorm hoch, eine Kombination, die sich bei den sonstigen untersuchten Polyneuropathien nicht ergab. Eine sicher nur hypothetische Deutung für die Amplitudenerhöhung im konditionierten MAP ist die erhöhte Synchronisation, mit der bei Vorderhornkrankungen Muskelfasergruppen auf Willkürinnervation (BUCHTHAL et al., 1950) und auch auf periphere Reizung (KUGELBERG, 1950) reagieren. Allerdings ist dies möglicherweise vorgetäuscht durch Rieseneinheiten nach Reinnervation. Es ist vorstellbar, daß der scheinbare oder reelle Synchronisationseffekt durch den konditionierenden Reiz noch vergrößert wird. Der Befund müßte durch ein größeres Patientenkollektiv abgesichert werden vor weiteren ätiologischen Überlegungen.

Wesentlich komplexer ist die Beurteilung neurographischer Befunde bei der urämischen Neuropathie. Histologische Befunde bei autoptischen (u.a.ASBURY et al., 1962, 1963) und bioptischen Untersuchungen (u.a.DAYAN et al., 1970; DINN et al., 1970) bestätigen segmentale De- und Remyelinisierung, zum Teil mit Zwiebelschalenstrukturen (APPENZELLER et al., 1971) neben axonaler Degeneration. Quantitative Untersuchungen

bestärkten die Annahme einer primär axonalen Schädigung mit nachfolgender Demyelinisierungsphase (DYCK et al., 1971). Auch myopathische Veränderungen sehr unterschiedlichen Ausmaßes neben Myatrophien vorzugsweise der Muskelfasern vom Typ II treten in der Urämie auf (BUNDSCHUH, 1979). Das Ausmaß der histologischen Veränderungen ist ebenso variabel wie die klinische Ausprägung der Urämie-bedingten Polyneuropathie (Überblick bei ASBURY, 1975; RASKIN et al., 1976). Die Untersuchungsreihen lassen sich nur sehr begrenzt vergleichen wegen der erheblichen Intensivierung der nephrologischen Therapie, insbesondere aber wegen der raschen Vervollkommnung der Hämodialysetechnik. Unter den zahlreichen, klinische und elektrophysiologische Aspekte der urämischen Neuropathie behandelnden Untersuchungen (Überblick: NIELSEN, 1974) sind Arbeiten, die sich nur auf Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz beziehen, selten. Sie stützen sich fast ausschließlich auf Verlaufsbeobachtungen der maximalen MNLG (ARBUS et al., 1975; MENTSER et al., 1978; REITTER et al., 1979; CHAN et al., 1979).

Im Gegensatz zu den bei Erwachsenen erhobenen Befunden ergab sich übereinstimmend, daß bei Kindern keine Korrelation der MNLG zum Schweregrad oder der Dauer der Urämie besteht. Bei einem Teil der Kollektive jedoch (ARBUS et al., 1975; MENTSER et al., 1978) lagen die MNLG-Werte unter denen der Kontrollgruppe. Sie änderten sich kaum oder nicht unter Dialyse und normalisierten sich erst Jahre nach Transplantation. Klinische Symptome einer Polyneuropathie sind bei chronisch niereninsuffizienten Kindern selten, auch in der vorliegenden Untersuchungsreihe.

Die statistische Besserung der MNLG-Werte nach Transplantation ist zu

belegen, allerdings bereits für einen kürzeren Zeitraum als bei ARBUS et al. (1975). Nicht zu bestätigen sind erniedrigte MNLG-Werte bereits in frühen Stadien der Urämie. Allerdings wurden die Daten dieser Studie unter Konstanz einer Hauttemperatur von 34⁰C bestimmt; eine Berücksichtigung des Temperaturfaktors ist für die anderen Patientengruppen nicht berichtet und könnte zum Teil die Diskrepanz erklären.

Nur für die Patientengruppe unter Dialyse und hier wiederum nur im Vergleich der Daten vor und nach Dialyse, nicht aber im Langzeitverlauf zeigten sich statistisch belegbare Normabweichungen bzw. Änderungen der NMRPS. Vor Dialyse war für die gesamte Gruppe die Maximalverzögerung bei 6 und 5ms Reizintervall außerhalb der Norm, nach der Dialyse negative Amplituden. Da anzunehmen ist, daß die Einzeldialyse auch die Funktionsfähigkeit des peripheren Nerven günstig beeinflusst, dürfte - wie bei der VCR-Neuropathie - die Abweichung der Maximalverzögerungen einen höheren Grad funktioneller Beeinträchtigung anzeigen als die relativen negativen Amplituden. Die positive Korrelation von NMRPS-Daten zu Änderungen im Kreatininspiegel des Serums unter Dialyse läßt einen unmittelbaren Einfluß von Stoffwechselprodukten auf die Refraktärphase des Nerven annehmen.

Unter Berücksichtigung von Elektrolytgradienten und Blutgasanalyse kommt so die NMRPS als Parameter für die Dialysewirkung in der Eliminierung neurotoxischer Substanzen oder aber für die nähere Charakterisierung von Neurotoxinen in der Urämie in Frage (MAN et al., 1980).

6.2. SYNAPSE

6.2.1. Myasthenia gravis

Zwei Frauen, 27 und 41 Jahre alt, die seit 6 respektive über 16 Jahren an Myasthenia gravis litten, wurden untersucht. Beide fühlten sich zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentös gut eingestellt. Beide hatten vor der Untersuchung Mestinon (Pyridostigmin) in gewohnter Dosis eingenommen. Bei beiden waren die MNLG im unteren Normbereich bis leicht vermindert und die Daten der NMRPS normal für D; NA und S waren bei der jüngeren Patientin (M.K.) bei allen bzw. den meisten Reizintervallen unterhalb der Norm, S und B streuten bei beiden Patientinnen auffällig weit; anamnestischer Anhalt für eine zusätzliche Neuro- oder Myopathie ergab sich nicht. (Tab./Graph.6.2.1.).

6.2.2. Diskussion

Die experimentell gewonnenen Kenntnisse über den physiologischen Erregungsablauf prä- und postsynaptisch und den Zusammenhang mit der Erregung der Muskelmembran haben ECCLES (1963) und McLENNAN (1963) ausführlich dargestellt. Die Methode der NMRPS ist zweifellos zu global für eine differenzierende Aussage über die Synapsenfunktion, Rückschlüsse für eine mögliche Empfindlichkeit sind aus den experimentellen Daten kaum zu rechtfertigen. Allerdings ist durchaus wahrscheinlich, daß auch die Werte der NMRPS Veränderungen der Freisetzung von Acetylcholin (etwa im Sinne einer veränderten Anstiegsteilheit nach einem konditionierenden Stimulus) oder veränderter Rezeptorbindung (wie bei der Myasthenia gravis) reflektieren. Die Daten der beiden Patientinnen dürften ein erster Beleg hierfür sein.

Für Diagnostik- und Therapiesteuerung von Erkrankungen, die im Bereich der neuromuskulären Synapsen zu lokalisieren sind, stehen andere elektrophysiologische Parameter (repetitive Stimulation, Jitter-Phänomen) zur Verfügung.

6.3. QUERGESTREIFTER MUSKEL

6.3.1. Progressive Muskeldystrophie Typ DUCHENNE

Sechs acht- bis dreizehnjährige Jungen mit gesicherter progressiver Muskeldystrophie Typ DUCHENNE (PMD) in Stadium 8 oder 9 der von AEBI auf 11 Grade erweiterten Progressionsskala wurden untersucht. Auch von ihnen konnten nur negatives Maximum (NA) und dessen Zeitpunkt (D) ermittelt werden. Die Streuung ist jeweils groß, für die Verzögerung der konditionierten Antwort (D) bereits ab Reizintervall von 6ms. (Tab./Graph.6.3.1.A.).

Bei 4 dieser Jungen konnte noch im gleichen Krankheitsstadium die Untersuchung mit vollem Auswertprogramm wiederholt werden (Tab./Graph.6.3.1.B.). Bei wiederum zwei hiervon wurden Doppelmessungen durchgeführt an jeweils aufeinanderfolgenden Tagen (Tab./Graph. 6.3.1.C. und D.). Wie bei den früheren Untersuchungen fällt die große Streubreite der Parameter auf. Dies ist auch intraindividuell der Fall. Als konstant ist jedoch die abnorme Verzögerung (D) anzusehen und die subnormalen maximalen Amplituden (NA). Außer bei einer Ableitung vom Patienten E.S. (Tab./Graph.6.3.1.C.), bei dem die Flächenwerte (MA) weit auseinanderfallen (bei hoher Verstärkung der abgeleiteten MAP), liegen die Daten für MA bei Reizintervallen von 4ms und kürzer unter dem Altersnormbereich.

6.3.2. Sonstige im Muskel lokalisierbare Krankheitsbilder

Bei einem 15jährigen Jungen mit Myotonia congenita, die nach Charakteristik und Normalbefunden bei den weiteren Familienmitgliedern dem Typ Becker zugerechnet werden muß, ergab die NMRPS Normalwerte (Tab./Graph.6.3.2.A.).

Normal waren auch die Daten bei einem 15-jährigen Jungen (G.M.), der durch eine Dystrophia myotonica CURSCHMANN-STEINERT statomotorisch nur gering beeinträchtigt war (Tab./Graph.6.3.2.B.).

Ein 16 Jahre altes Mädchen (B.T.) hatte nach mehr als vierjähriger klinischer Symptomatik einer Polymyositis mit nur geringer Progression Werte für NA und MA unter und an der Normgrenze (Tab./Graph.6.3.2.C.).

6.3.3. Diskussion

Zur Differentialdiagnose von Myopathien trägt die NMRPS kaum bei; es galt nachzuweisen, daß die NMRPS auch durch muskuläre Funktionsstörungen beeinflußt wird. Zumindest für die PMD ist dies der Fall, wenn auch die Ergebnisse schwierig zu werten sind und zum Teil Angaben der Literatur zu widersprechen scheinen.

FARMER et al. (1959) ermittelten an Muskelfasern von Patienten mit PMD, später CARUSO und BUCHTHAL (1965) auch bei Konduktorinnen eine statistisch signifikant verkürzte absolute Refraktärzeit mit einer engeren Streubreite als an der Muskulatur von Vergleichspersonen. Dies führten die Autoren auf das bei PMD erniedrigte Membranpotential aufgrund erniedrigter intracellulärer Kaliumkonzentration zurück (HORVATH et al., 1955). Die minimale Zeitspanne zwischen zwei an der Muskelmembran fortgeleiteten Aktionspotentialen schwankte demgegenüber erheblich und war empfindlicher gegenüber Steigerungen des supramaximalen zweiten Impulses in der Doppelstimulation als normale Muskulatur. Allerdings waren die längsten von FARMER und Mitarbeitern gemessenen Minimalintervalle zwischen zwei Aktionspotentialen der Muskelfaser noch immer im Bereich des Normalen.

Demzufolge müßten Verzögerungen des konditionierten Summenaktionspotentials auch beim dystrophischen Muskel innerhalb der normalen Streubreite zu erwarten sein. Bei den hier wiedergegebenen Daten ist dies nur zum Teil der Fall bei sehr breiter Streuung. Zudem zeichnet sich an unseren Daten ab, daß mit Zunahme des Alters und somit der Krankheitsfolgen die Verzögerung weiter zunimmt. Auch ist die relative Basis (B) meist verbreitert (d.h. über 1.0), was für eine größere Streuung der Muskelpotentiale nach Konditionierung spricht. FARMER et al., wie auch CARUSO et al. reizten die Muskulatur unmittelbar; die Werte der NMRPS reflektieren muskuläre Antworten nach Nervenreizung. Ob der methodische Unterschied die Diskrepanz der Ergebnisse als weiteren Hinweis auf einen "neuralen Faktor" bei der Muskeldystrophie (McCOMAS et al., 1970) erkennen läßt, muß noch offen bleiben; dies läßt sich erst anhand größerer Untersuchungsreihen entscheiden.

7. BEWERTUNG DER METHODE ALS KLINISCHER PARAMETER

Die Refraktärperiode ist neben der Leitgeschwindigkeit das zweite wesentliche Kriterium nervaler Funktionsfähigkeit. Zu ihrer Messung stehen nur Methoden zur Verfügung, die unter klinischen Untersuchungsbedingungen zumindest bei Kindern kaum anwendbar sind. Dies war Grund und Anlass, die NMRPS als klinische Methode zu entwickeln.

Die Voraussetzungen für Technik, Durchführung und Aussagefähigkeit ergaben sich aus den Schwierigkeiten in der klinischen Nutzung bekannter Verfahren (2.1., 2.2.).

7.1. ERFÜLLUNG DER METHODISCHEN VORBEDINGUNGEN

7.1.1. Technische Lösung

Die abgeleiteten Muskelaktionspotentiale erreichen meist Amplituden über 1mV, liegen somit weit über dem Rauschpegel und können ohne Average-Verfahren ausgewertet werden. Größere störende Einflüsse durch Willküraktivität sind optisch sofort erkennbar. Abhängigkeiten von physikalischen und physiologischen Störgrößen sind durch Bezug der Auswertekriterien auf ein unkonditioniertes Summenaktionspotential des Muskels begrenzt. Kontrollmessungen am Bildschirm ermöglichen eine Überprüfung der weiteren automatisierten Datenverarbeitung. Deren wesentlichster Schritt, die Subtraktion eines unkonditionierten Einzelpotentiales, erlaubt die Isolierung und anschließende Ausmessung eines durch die Refraktärperiode konditionierten Muskelaktionspotentiales. Die Funktionsfähigkeit und Zuverlässigkeit der technischen Einrichtung und auch der elektronischen Datenauswertung konnte in mehreren hundert Ableitungen bestätigt werden.

7.1.2. Durchführbarkeit

Die gewählte Reiz- und Ableitetechnik ermöglicht eine rasche, technisch kaum mehr problematische und auch für Kinder gut erträgliche Untersuchung. Die optische Kontrolle der Potentialverläufe erlaubt, grobe Artefakte schon während der Ableitung anhand einfacher Kriterien für die Form des Muskelaktionspotentialies zu erkennen. Die Ableitung kann auch von geschultem Hilfspersonal vorgenommen werden. Der Zeitaufwand ist gegenwärtig auf etwa zwanzig Minuten begrenzt.

7.2. PHYSIOLOGISCHE VORAUSSETZUNGEN

Die Methode der NMRPS ist in höherem Maße als die Nervenleitgeschwindigkeiten von Form und Größe des MAP abhängig: Für die letztere ist die erkennbare Existenz eines AP ausreichend, für die NMRPS muß das abgeleitete MAP weiteren Kriterien genügen:

1. - Die Amplitude muß ausreichend oberhalb des Rauschpegels liegen.
2. - Das AP sollte nicht polyphasisch sein.

Diese Kriterien begrenzen den Anwendungsbereich der NMRPS auf Funktionsbeeinträchtigungen geringeren Grades bzw. Initialstadien entsprechender Erkrankungen, sofern nicht eine frühzeitige segmentale Demyelinisierung eine Dispersion der Leitgeschwindigkeiten und polyphasische MAP verursacht.

7.3. AUSSAGEBEREICH

Mit der physiologisch gesetzten Grenze der Anwendbarkeit ist festgelegt, daß primär oder überwiegend de- und remyelinisierende Polyneuropathien nicht mit Hilfe der NMRPS nachgewiesen oder quantifiziert werden können. Primär axonale Prozesse am motorischen Anteil des peripheren (gemischten) Nerven, wie durch Vincristin verursacht, lassen sich bereits in frühem Stadium durch die NMRPS nachweisen. Somit ergänzt die NMRPS die elektrophysiologischen Möglichkeiten, auch im Kindesalter zwischen primär axonalen und primär demyelinisierenden Prozessen zu differenzieren. In begrenztem Umfang ist auch eine Quantifizierung axonaler Nervschädigung möglich - allerdings nur bis eine sekundäre Demyelinisierung funktionell erkennbar wird.

Darüber hinaus erscheint sinnvoll, die indirekte Erfassung der Refraktärperioden durch die NMRPS zu nutzen, um eine rasche bzw. kurzfristige Beeinflussung nervaler Funktionsfähigkeit durch Änderungen in Stoffwechselsituationen oder in Konzentrationen neurotoxischer Substanzen nachzuweisen. Beispiel hierfür ist die Hämodialyse; es ließen sich entsprechende Ergebnisse vorlegen. Ob allerdings eine Polyneuropathie in subklinischem Stadium - wie bei chronischer Niereninsuffizienz dialysebedürftiger Kinder anzunehmen - hierfür Voraussetzung ist, kann noch nicht beantwortet werden.

Da die NMRPS die Reaktionsfähigkeit von Nerv, Muskel und Synapse widerspiegelt und abnorme Meßwerte auch bei Myopathien erwartet werden können, ist mit anderen Methoden die Lokalisation der nachgewiesenen Funktionseinbuße einzuengen.

7.4. WERTUNG DER PARAMETER

Die Prüfung der Methode an Normalkollektiven wie bei definierten Krankheitsbildern läßt erkennen, daß

- a die Abweichung eines Parameters aus dem Normbereich als pathologisch anzusehen ist, die Richtung der Abweichung aber unterschiedlich sein kann. Die Gründe hierfür sind bislang nur zum Teil physiologisch oder physikalisch zu erklären.
- b Mehrere Parameter des Summenaktionspotentials sind auszuwerten, da unterschiedliche Änderungen parallel oder in zeitlicher Abfolge möglich sind. So scheint die Verzögerung des negativen Maximum bei der Vincristin-Neuropathie einen höheren Grad der Schädigung anzuzeigen als die Abweichung der maximalen Amplituden.
- c Beziehungen zwischen den Parametern der NMRPS und dem Verhalten der einzelnen motorischen Einheiten bzw. dem Schädigungsmuster im Verband des peripheren Nerven sind nur hypothetisch zu interpretieren. Daher sollte die Aussage der NMRPS anhand der vorliegenden Befunde begrenzt bleiben auf die Feststellung einer Reaktionsbeeinträchtigung innerhalb des Zeitraumes, in dem auch bei normaler Funktionstüchtigkeit die Antwort von Nerv und Muskel durch einen vorhergehenden Reiz beeinflusst wird.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist diese Funktionsminderung schon in frühen Stadien von primär axonalen Neuropathien feststellbar.

Die NMRPS kann somit den klinischen Verdacht zu einem Zeitpunkt bestätigen oder widerlegen, zu dem andere elektrophysiologische Parameter fehlen.

8. WEITERENTWICKLUNG

Die NMRPS ist in der jetzigen Form klinisch nutzbar. Die bisherige Darstellung der Ergebnisse als Liste einer Vielzahl von Daten wird jedoch dem Bedürfnis klinischer Diagnostik nicht gerecht. Anhand weiterer Untersuchungsreihen sollte das Ergebnis ohne Informationseinbuße in der Anzahl von Einzeldaten begrenzt werden.

8.1. EINENGUNG DER PARAMETER

8.1.1. Beschränkung der Reizintervalle

In Vorversuchen wurden noch die Reaktionen bei 10, 8, 2, 1.5 und 1.0ms Reizintervall geprüft. Bei den längeren Reizabständen waren bei Normalpersonen noch keine Änderungen des konditionierten AP nachweisbar, bei Intervallen unter 2.5ms waren die AP häufig schon zu klein für eine exakte Auswertung. Nach den Normdaten ist eine weitere Begrenzung der Reizintervalle auf den Bereich größter Änderung bei normaler Reaktionsfähigkeit zu überlegen. Demnach könnten die Reizintervalle auf den Bereich zwischen 5 und 3ms limitiert werden. Die Beschränkung auf ein einziges Intervall scheint nicht ratsam, da hiermit eine Kontrollmöglichkeit für Fehlmessungen verloren geht, die sich aus der Streuung der Daten bei verschiedenen Reizlatenzen ergibt.

8.1.2. Beschränkung der Messgrößen

Die Messung nur eines Parameters kann zu irrtümlichen Schlüssen Anlass geben (7.4.); eine Auswahl aus den 5 hier benutzten Parametern kann erst nach weiteren Untersuchungsreihen, die auch unter pathologischen Bedin-

gungen die Parameter MA, B, S erfassen, getroffen werden. Möglicherweise kann aus mehreren Parametern eine rechnerische Größe gebildet werden, wie dies für $(100-NA) * D$ versucht wurde.

8.2. WEITERE AUTOMATISIERUNG

Schließlich kann die kommerzielle Fertigung der Ableit- und Auswerteapparatur zum Beispiel in Form einer Einschubeinheit für entsprechend ausgelegte Elektromyographen, die Bedienung noch wesentlich vereinfachen.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Die experimentelle Neurophysiologie hat eine Reihe von Untersuchungstechniken entwickelt, die weitreichenden Aufschluß über die Funktionsweise von Nerv und Muskel erlauben. Nur ein Teil dieser Untersuchungstechniken hat Eingang in die klinische Elektrodiagnostik gefunden. Die Anwendung bei Kindern ist noch enger begrenzt. So sind die bislang beschriebenen Methoden zur Erfassung der Refraktärperioden des peripheren Nerven bei Kindern kaum anwendbar. Diese Funktion stellt jedoch neben der Leitungsgeschwindigkeit das zweite wesentliche Kriterium nervaler Funktion dar. Ausgerichtet auf klinische Bedürfnisse wurde daher eine Methode zur Erfassung der neuromuskulären Reaktion auf Paarstimulation (NMRPS) entwickelt. Hierbei wird die Reaktion eines abhängigen Muskels nach supramaximaler Doppelstimulation des zugehörigen Nerven geprüft. Ein elektronisches Subtraktionsverfahren erlaubt, das durch Oberflächenelektroden abgeleitete konditionierte Aktionspotential des Muskels isoliert von der konditionierenden Antwort darzustellen. Amplitude, Zeitpunkt der Amplitude, Grundlinie und Neigung des Potentials werden ausgewertet in Relation zu einem Einzelpotential. Für verschiedene Reizintervalle wurden diese Parameter an Erwachsenen und Kindern standardisiert und bei definierten Krankheitsbildern des peripheren Nerven und der Muskulatur überprüft.

Bei der Polyradikuloneuropathie Guillain-Barré als Beispiel einer De- und Remyelinisierung blieben die Werte der NMRPS trotz deutlicher Minderung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit kaum beeinflusst.

Als Beispiel für eine primär axonale Degeneration wurde die Vincristin - Neuropathie gewählt. Trotz Konstanz normaler motorischer Nervenleitge-

schwindigkeit wichen Meßwerte der NMRPS dosisabhängig vom Normbereich ab und normalisierten sich nach Beendigung der Vincristingaben in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Medikation.

Für beide Änderungen ergaben sich für das Kollektiv von 13 Kindern Signifikanzschranken von $p=0.0009$ bzw. $p=0.0301$.

Auch für die progressive Muskelatrophie Charcot - Marie - Tooth (HMSN I) als Beispiel einer primär axonalen Schädigung mit nachfolgender De- und Remyelinisierung ließ sich ein Abweichen der Potentialamplituden aus dem Normbereich nachweisen.

Kinder, bei denen aufgrund chronischer Niereninsuffizienz verschiedener Stadien eine urämische Neuropathie anzunehmen war, zeigten weder für motorische Nervenleitgeschwindigkeiten noch NMRPS regelhafte Veränderungen. Allerdings hatte ein kleinerer Teil dieser insgesamt 24 Kinder klinisch faßbare Symptome einer urämischen Polyneuropathie.

Statistisch signifikante Abweichungen waren nur bei den Kindern unter chronischer Hämodialyse bei Vergleich der Daten jeweils vor und nach Einzeldialysen zu erkennen. Hier waren auch signifikante Korrelationen zur Änderung des Serumkreatininspiegels und zur Restdiurese nachweisbar.

Erwartungsgemäß wichen die NMRPS - Werte auch bei dem gewählten Beispiel einer Myopathie, der progressiven Muskeldystrophie DUCHENNE aus dem Normbereich ab.

Auffallend ist für diese Gruppe die abnorme Verzögerung des konditionierten Muskelaktionspotentialen, da für die Muskelfasern selbst abnorm kurze Refraktärperioden beschrieben worden sind.

Für die klinische - elektrophysiologische Diagnostik von Myopathien stehen

andere Methoden zur Verfügung. Die NMRPS dürfte vor allem für die Beurteilung peripherer Neuropathien angewendet werden.

Die NMRPS erwies sich als empfindlich gegenüber primär axonalen Nervschädigungen. Somit könnte diese Methode in der neurographischen Differentialdiagnostik von Polyneuropathien zwischen primär axonalen und primär demyelinisierenden Polyneuropathien unterscheiden helfen. Auch eine Quantifizierung axonaler Läsionen erwies sich als möglich. Zudem kann die Methode kurzfristige Änderungen in der Reaktionsfähigkeit des peripheren Nerven bei Besserung der Stoffwechsellage wie unter Hämodialyse widerspiegeln.

LITERATUR

- ADRIAN, E.D., LUCAS, K.: On the summation of propagated disturbances in nerv and muscle
J Physiol 44:68, 1912
- ADRIAN, E.D., BRONK, D.W.: The discharge of impulses in motor nerve fibres
J Physiol 67:119, 1929
- ADRIAN, E.D.: The effects of injury on mammalian nerve fibres
Proc Roy Soc Med B 106:596, 1930
- ALLEN, J.C.: The effects of cancer therapy on the nervous system
J Pediat 93:903, 1978
- APPENZELLER, O. et al.: Neuropathy in chronic renal disease
Arch Neurol 24:496, 1971
- ARBUS, G.S. et al.: Effect of chronic renal failure, dialysis and transplantation on motor nerve conduction velocity in children
CMA Journal 113:517, 1975
- ARNASON, B.G.W.: Inflammatory Polyradiculoneuropathies
in: Peripheral Neuropathies, Vol.II, 1110,
ed.: DYCK, P.J., THOMAS, P.K., LAMBERT, E.H.
Philadelphia, London, Toronto, 1975
- ASBURY, A.K. et al.: Uremic Polyneuropathy
Arch Neurol, Chicago, 8:413, 1963
- ASBURY, A.K.: Uremic Neuropathy. Peripheral Neuropathy
ed.: DYCK, P.J., THOMAS, P.K., LAMBERT, E.H.
Philadelphia, W.B.SAUNDERS Company, 1975
- BABB, A.L. et al.: Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular weight spectra: Implications for the square meter-hour hypothesis
Trans Am Soc Artif Int Organs 18:98, 1972
- BARKER, A.T. et al.: Determination of the distribution of conduction velocities in human nerve trunks
IEEE, Trans Biomed Eng (New York) 26:76, 1979
- BEHSE, F., Buchthal, F.: Normal sensory conduction in the nerves of the leg in man
J Neurol Neurosurg Psychiat 34:404, 1971
- BERNSTEIN, J.: Untersuchungen über den Erregungsvorgang im Nerven- und Muskelsysteme
Heidelberg, 1871

- BETTS, R.P.: Conduction velocity and refractory period distributions in human nerve trunks
Tesis, Sheffield, 1976
- BETTS, R.P. et al.: Nerve fibre velocity and refractory period distributions in nerve trunks
J Neurol Neurosurg Psychiat 39:694, 1976
- BRADLEY, W.G.: The neuromyopathy of vincristine in the guinea pig: an electrophysiological and pathological study
J Neurol Sci 10:133, 1970
- BRADLEY, W.G. et al.: The neuromyopathy of vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies
J Neurol Sci 10:107, 1970
- BRAMWELL, J.C., LUCAS, K.: On the relation of the refractory period to the propagated disturbance in nerve
J Physiol 42:495, 1911
- BROWN, B.H.: Theoretical and experimental waveform analysis of human compound nerve AP using surface electrodes
Med Biol Engn 6:375, 1968
- BRÜCKE v., E.T. et al.: Recovery of responsiveness in motor and sensory fibers during the relative refractory period
J Neurophysiol 4:80, 1941
- BUCHTHAL, F., NADSEN, A.: Synchronous activity in normal and atrophic muscle
EEG Clin Neurophysiol 2:425, 1950
- BUCHTHAL, F. et al.: Innervation zone and propagation velocity in human muscle
Acta Physiol Scand 35:174, 1955
- BUCHTHAL, F., ROSENFALCK, A.: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves
Brain Res 3:1, 1966
- BULLER, A.J., STYLES, P.R.: A new averaging technique for improving the signal-to-noise ratio of evoked potentials
J Physiol 149:65p, 1959
- BUNDSCHUH, H.D.: Strukturveränderungen der Muskulatur bei Dauerdi-lysepatienten
Nieren und Hochdruckkrankheiten 1:31, 1979
- CARUSO, G., BUCHTHAL, F.: Refractory period of muscle and electromyographic findings in relatives of patients with muscular dystrophy
Brain 88:29, 1965

- CASEY, E.B. et al.: Vincristine neuropathy, clinical and electrophysiological observations
Brain 96:69, 1973
- CHAN, J.C.M., ENG, G.: Long-term hemodialysis and nerve conduction in children
Pediat Res 13:591, 1979
- CLARKE, J.T.E. et al.: The effect of vincristine on skeletal muscle in the rat
J Neuropathol Exp Neurol 31:247, 1972
- CUMMINS, K.L. et al.: Nerve fiber conduction-velocity distributions
I. Estimation based on the single-fiber and compound action potentials
II. Estimation based on two compound action potentials
EEG and Clin Neurophysiol 46:634, 1979
- D'AGOSTINO, A.N., JARCHO, L.W.: A new neuropathy associated with vincristine (Leurocristine) therapy
Clin Res 12:106, 1964
- EINTHOVEN, W.: Ein neues Galvanometer
Drude's Ann Physik, 1901
- DAWSON, G.D., SCOTT, J.W.: The recording of nerve action potentials through the skin in man
J Neurol Neurosurg Psychiat 12:259, 1949
- DAYAN, A.D. et al.: Peripheral neuropathy in uremia
Neurology (Minneapolis) 20:649, 1970
- DINN, J.J. et al.: Schwann cell dysfunction in uremia
J Neurol Neurosurg Psychiat 33:605, 1970
- DU BOIS - REYMOND 1851: in: LUCAS, K.: The excitable substance in amphibian muscle
J Physiol 36:113, 1907
- DUCHENNE DE BOULOGNE, G.B.A.: De l'ectrisation localisée et son application à la pathologique et à la thérapeutique
2.ed.: 38, 1861
- DYCK, P.J. et al.: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy
Mayo Clin Proc 46:400, 1971
- DYCK, P.J.: Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons und:
Definition and basis of classification of hereditary neuropathy with neuronal atrophy and degeneration
in: Peripheral Neuropathy, ed.: DYCK, P.J., LAMBERT, E.H., Philadelphia, London, Toronto:825 und 755, 1975

- ECCLES, J.C., O'CONNOR, W.J.: Responses which nerve impulses evoke in mammalian striated muscles
J Physiol 97:44, 1939
- ERLANGER, J., GASSER, H.S.: The compound nature of the action current of nerve as disclosed by the cathod ray oscillograph
Am J Physiol 70:624, 1924
- ESSLEN, E., MAGUN, R.: Elektromyographie, Grundlagen und klinische Anwendung
Fortschr Neurol Psychiat 26:153, 1958
- EYZAGUIERRE, C., KUFFLER, St.W.: Processes of excitation in the dendrites and in the soma of single isolated sensory nerve cells of the lobster and crayfish
J Gen Physiol 39:87, 1955
- FARMER, T.W. et al.: Refractory and irresponsive periods of muscle in progressive muscular dystrophy and paresis due to lower motor neuron involvement
Neurology (Minneapolis) 9:747, 1959
- FORBES, A. et al.: The nature of the delay in the response to the second of two stimuli in nerve and in the nerve-muscle preparation
Amer J Physiol 66:553, 1923
- FREUND, H.J., KENDEL, K.: Zur Klinik und Pathophysiologie der Vincristinwirkungen am Nervensystem
Dtsch Z Nervenheilk 196:319, 1969
- GALVANI, L.: De viribus Electricitatis
Memories of the Inst of Sciences, Bologna, 1791
- GASSER, H.S., ERLANGER, J.: Electrical signs of nervous action
Philadelphia, 1937 / Univ.Pennsylvania Press
- GILLIAT, R.W., WILLISON, R.G.: The refractory and supernormal periods of the human median nerve
J Neurol Neurosurg Psychiat 26:136, 1963
- GILLIAT, R.W. et al.: A study of normal nerve action potentials using an averaging technique (barrier grid storage tube)
J Neurol Neurosurg Psychiat 28:191, 1965
- GOTCH, F., BURCH, G.J.: The electrical response of nerve to two stimuli
J Physiol 24:410, 1899
- GOTCH, F.: The delay of the electrical response of nerve to a second stimulus
J Physiol 40:250, 1910

- GOTTSCHALK, P.G. et al.: Vinca alkaloid neuropathy. Nerve biopsy studies in rats and in man
Neurology (Minneapolis) 19:875, 1968
- GRAHAM, H.T., LORENTE DE NO, R.: Recovery of blood-perfused mammalian nerves
Amer J Physiol 123:326, 1938
- GUIHENEUC, P. et al.: Early phase of vincristine neuropathy in man
J Neurol Sci 45:355, 1980
- HAUSMANOVA-PETRUSEWICZ, I., KOPEC, J.: An evaluation of the method of antidromic stimulation in human peripheral motor nerves
Electromyography 8:105, 1968
- HELMHOLTZ, H.: Geschwindigkeit einiger Vorgänge in Muskeln und Nerven
Monatsber königl preuß Akad Wiss Berlin:328, 1854
- HELMHOLTZ, H., BAXT, N.: Versuche über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den motorischen Nerven des Menschen
Monatsber königl preuß Akad Wiss Berlin:228, 1867
- HILDEBRAND, J., COERS, C.: Etude Clinique, Histologique et Electrophysiologique des Neuropathies Associées au Traitement par la Vincristine
Europ J Cancer 1:51, 1965
- HLAVOVA, A. et al.: Temperature effects on duration and amplitude of distal median nerve action potential
J Appl Physiol 28:808, 1970
- HODES, R. et al.: The human electromyogram in response to nerve stimulation
Arch Neurol Psychiat 60:340, 1948
- HODGKIN, A.L., KATZ, B.: The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid
J Physiol 109:240, 1949
- HODGKIN, A.L. et al.: Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid
Arch Sci Physiol 3:129, 1949
- HOPF, H.C.: Elektromyographische Untersuchungen über Polyneuritis und Polyradiculitis
Dtsch Z Nervenheilk 184:174, 1962
- HOPF, H.C.: Untersuchungen über die Unterschiede in der Leitgeschwindigkeit motorischer Nervenfasern beim Menschen
Dtsch Z Nervenheilk 183:579, 1962

- HOPF, H.C.: Das kritische Intervall peripherer Nerven bei Reizung am gleichen und an verschiedenen Orten
Pflüger's Archiv 279:67, 1964
- HOPF, H.C., LOWITZSCH, K.: Methoden zur Erkennung leichter Funktionsstörungen peripherer Nerven
Z EEG-EMG 5:142, 1974
- HORVATH, B. et al.: Muscular dystrophy. Cation concentrations in residual muscle
J Appl Physiol 8:22, 1956
- KIMURA, J.: A method for estimating the refractory period of motor fibers in the human peripheral nerve
J Neurol Sci 28:485, 1976
- KIMURA, J. et al.: Refractory period of human motor nerve fibres
J Neurol Neurosurg Psychiat 41:784, 1978
- KOLES, Z.J., RASMINSKY, M.: A computer simulation of conduction in demyelinated nerve fibres
J Physiol 227:351, 1972
- KOVACS, Z.I.: Estimation of the distribution of conduction velocities in peripheral nerves
Comput Biol Med 9:281, 1979
- KRATZENSTEIN, C.G.: Schreiben von dem Nutzen der Elektrizität in der Arzneiwissenschaft
Halle, 1746
- KRONECKER, H., STIRLING, W.: The genesis of tetanus
J ges Physiol 1:384, 1878
- KUGELBERG, E., TAVERNER, D.: A comparison between the voluntary and electrical activation of motor units in anterior horn cells diseases
EEG Clin Neurophysiol 2:125, 1950
- LEHMANN, H.J.: Zur Pathophysiologie der Refraktärperiode peripherer Nerven
Dtsch Z Nervenheilk 192:185, 1967
- LEHMANN, H.J. et al.: Refraktärperiode und Übermittlung von Serienimpulsen im n.tibialis des Meerschweinchens bei experimenteller allergischer Neuritis
Z Neurol 199:67, 1971
- LEHMANN, H.J. et al.: Funktionsänderung markhaltiger Nervenfasern im n.tibialis des Meerschweinchens bei postdiphtherischer Polyneuritis
Z Neurol 199:86, 1971

- LE QUESNE, P.M.: Neuropathy due to drugs
in: Peripheral Neuropathy, ed.:DYCK, P.J., THOMAS,
P.K., LAMBERT, E.H., Philadelphia, London, Toronto:1263,
1975
- LIPPMANN, G.: Unités Electriques Absolues
Paris, 1899
- LORENTE DE NO, R.: A study of nerve physiology
Rockefeller Inst for medical research, New York,
1947
- LOVELACE, R.E. et al.: Sensory conduction in peroneal and posterior tibial
nerves using averaging techniques
J Neurol Neurosurg Psychiat 36:942, 1973
- LOWITZSCH, K., HOPF, H.C.: Refraktärperiode und Übermittlung frequenter
Reizserien im gemischten peripheren Nerven des
Menschen
J Neurol Sci 17: 255, 1972
- LOWITZSCH, K., HOPF, H.C.: Refraktärperioden und frequente Impulsfortleitung
im gemischten n.ulnaris des Menschen bei Polyneuropathien
Z Neurol 205:123, 1973
- LOWITZSCH, K. et al.: Conduction of two or more impulses in relation to
the fibre spectrum in the mixed human peripheral
nerve
in: New Developments in Electromyography and clinical
Neurophysiology, ed.:DESMEDT, J.E. VolIII:272, 1973
- LUCAS, K.: On the transference of the propagated disturbance from nerve
to muscle with special reference to the apparent inhibition
described by Wedensky
J Physiol 43:47, 1911-12
- LUCAS, K.: The conduction of the nervous impulse
Longmans Green, London, 1917
- LUDIN, H.P.: Elektromyographische Untersuchungen über die funktionelle
Gliederung motorischer Einheiten
Fortschr Neurol Psychiat 29:429, 1961
- LUNDBERG, A.: Variations in the membrane potential of A and C fibres
in response to local temperature changes
Acta Physiol Scand 50:8, 1948
- MAMOLI, B. et al.: Elektroneurographische Untersuchungen bei der Vincristin-
Polyneuropathie
Z EEG-EMG 11:21, 1980

- MAN, N.K. et al.: Uremic neurotoxin in the middle molecular weight range
Artificial Organs 4,2:116, 1980
- MARTIN, J., COMPSTON, N.: Vincristine sulphate in the treatment of lymphoma
and leukemia
Lancet 2:1080, 1963
- MATTHEWS, B.H.C.: A special purpose amplifier
J Physiol 81:28p, 1934
- McCOMAS, A.J. et al.: Muscular dystrophy: evidence for a neural factor
Nature (London) 226:1263, 1970
- McLENNAN, H.: Synaptic transmission
Philadelphia, 1963
- McLEOD, J.G., WRAY, S.H.: Conduction velocity and fibre diameter of
the median and ulnar nerves of the baboon
J Neurol Neurosurg Psychiat 30:240, 1967
- McLEOD, J.G., PENNY, R.: Vincristine neuropathy: an electrophysiological
and histological study
J Neurol Neurosurg Psychiat 32:297, 1969
- MENTSER, M.I. et al.: Peripheral motor nerve conduction velocities in children
undergoing chronic hemodialysis
Nephron 22:337, 1978
- MILLER, L.K.: Temperature-dependent characteristics of peripheral nerves
exposed to different thermal conditions in the same
animal
Can J Zool 48:75, 1970
- MORTIER, W.: Besondere Probleme bei der elektrodiagnostischen Untersuchung
von Kindern
Z EEG-EMG 8:36, 1977
- NIELSEN, V.K.: The peripheral nerve function in chronic renal failure
Acta med Scand 195:155, 1974 und 196:445, 1974
- NISHIZONO, H. et al.: The estimation of conduction velocity in human skeletal
muscle in situ with surface electrodes
EEG Clin Neurophysiol 46:659, 1979
- PETERMAN, A.F. et al.: Infectious neuronitis (Guillain-Barré syndrome) in
children
Neurology 9:533, 1959

- RASKIN, N.H. et al.: Neurologic disorders in renal failure
New Engl J Med 294:143, 1976
- REITTER, B. et al.: Motor nerve conduction in children with chronic renal failure
in: Dialysis and Kidney Transplantation in Children
ed.: BULLA, M. Melsungen:98, 1979
- RIEHM, H.: Die West- Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren
Klin Pädiatr 189:89, 1977
- ROSENTHAL, S., KAUFMAN, S.: Vincristine neurotoxicity
Ann Int Med 80:733, 1974
- SANDLER, S.G. et al.: Vincristine-induced neuropathy: a clinical study of fifty leukemic patients
Neurology (Minneapolis) 19:367, 1969
- SCRIBNER, B.H., BABB, A.L.: Evidence for toxins of "middle" molecular weight
Kidney International 7:349, 1975
- SCHÄRER, K. et al.: Paediatric dialysis
in: Replacement of Renal Function by Dialysis ed.: DRUKKER, W., PARSONS, F.M., MAHER, J.F.
M.Nijhoff Publ., den Haag, Boston, London, 1979
- SEWALL, H.: On the effect of two succeeding stimuli upon muscular contraction
J ges Physiol 2:164, 1879
- STÄMPFLI, R.: Der Erregungsvorgang und seine Fortleitung
Klin Wschr 49:777, 1971
- SULZE, W.: Über die elektrische Reaktion des n.olfactorius des Hechtes auf Doppelreizung
Arch ges Physiol 127:57, 1910
- TACKMANN, W., LEHMANN, H.J.: Refractory period in human sensory nerve fibres
Europ Neurology 12:277, 1974
- TASAKI, I.: The excitatory and recovery processes in the nerve fibre as modified by temperature changes
Biochem et Biophys Acta 3:498, 1949
- THOMAS, J.E. et al.: Ulnar nerve conduction velocity and H-reflex in infants and children
J appl Physiol 15:1, 1960

- TOBIN, W., SANDLER, S.G.: Neurophysiologic alterations induced by vincristine (NSC-67574)
Cancer Chemother Rep 52:519, 1968
- WAGMAN, I.H., FLICK, E.W.: Relative refractory period of peripheral nerve and muscle in man
Amer J Physiol 167, 834, 1951
- WAXMAN, S.G. et al.: Dependence of refractory period measurements on conduction distance: a computer simulation analysis
EEG Clin Neurophysiol 47:717, 1979
- WEISS, H.D. et al.: Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents
Teil 1: N Eng J Med 191:75, 1974
Teil 2: N Eng J Med 191:127, 1974

TAB./GRAPH. 6.1.3.1.

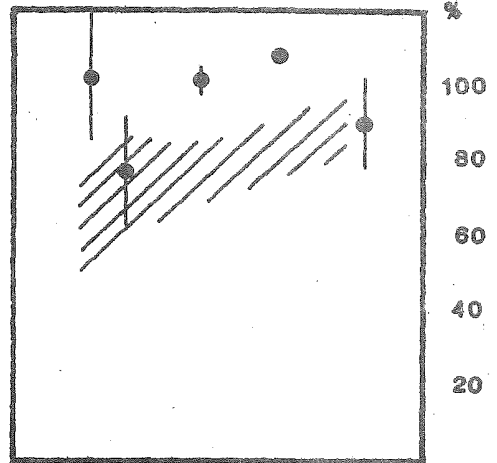
Charcot - Marie - Tooth n = 4

MNLG

G.B. - 36.3 H.M. - 13.8
S.A. - 13.7 W.D. - 8.6 m/s

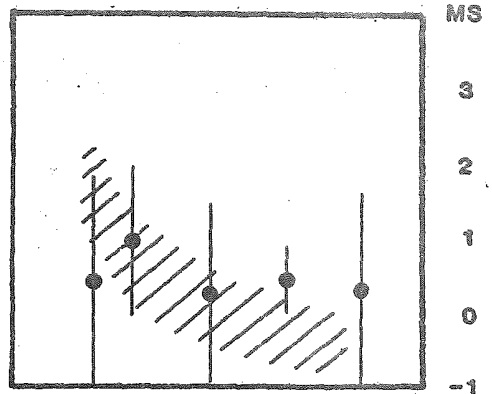
NA

	MW	STA	VC
6	91.7	12.7	13.8
5	110.0		
4	102.3	2.9	2.9
3	78.6	15.3	19.4
25	102.9	16.2	15.8



D

6	6.3 (0.3)	1.3	20.1
5	5.4 (0.4)	0.4	---
4	4.2 (0.2)	1.2	29.6
3	3.9 (0.9)	1.0	25.3
25	2.9 (0.4)	1.4	49.6



TAB. 6.1.3.2.A.

Untersuchungsplan zu urämischer Neuropathie

UNTERSUCHUNGSFREQUENZ ZU URÄMISCHER NEUROPATHIE

Diagnose	Untersuchungen:	1x	2x	3x	4x	5x	6x	7x	8x
	Kinder								
CNI		38	14	15	6	3			
Dialyse		16	5	11	unmittelbar vor und nach				
Hämofiltration		3	1	2	unmittelbar vor und nach				
Transpl.		13	2	2	3	2	1	2	1

TAB. 6.1.3.2.B.

Urämische Neuropathie : Klinik

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verschiedener Stadien:
Neurologische Auffälligkeiten

CNI (Kons.Th.)

unter 24 Patienten:n=9

		subjektiv	objektiv
A.K.	13a	Paraesthesien	
B.S.	13a	Wadenkrämpfe	
D.A.	9a	Dysästhesien Füße	
D.U.	19a	Schwächegefühl	
G.A.	10a	Schwächegefühl	
K.A.	13a	Paraesthesien Akren	
L.R.	13a	Schwächegefühl	
N.A.	13a	Paraesthesien Akren	
R.M.	18a	Wadenkrämpfe	

Dialyse

unter 16 Patienten:n=4

F.M.	13a	Kloni erschöpflich	
K.K.	13a	Paraesthesien nach Dialyse	
N.E.	15a	Schwächegefühl	
Ö.R.	10a		path.SR

Transplantierte

unter 11 Patienten:n=5

C.Y.	12a	intermitt.Zittern der Beine	path.SR
C.D.	12a	Paraesthesien	ASR li.path.
F.E.	14a	Paraesthesien, Schwächegefühl nach Sport	
H.R.	14a	Schwächegefühl	
K.S.	17a	Händezittern	

TAB. 6.1.3.2.2.

VARIANZANALYSE GLM : Urämische NP, Hämodialyse

Daten ohne MA, S, B

		F-WERT	DF	PR>F(p)
a. Daten vor HD : Norm n = 27	D6	13.8	1	0.0004
	D5	14.0	1	0.0003
b. Daten nach HD : Norm n = 27	NA5	8.9	1	0.0037
	NA3	5.9	1	0.0176
	NA25	21.9	1	0.0001
c. Daten vor HD : nach HD n = 27	D5	6.9	1	0.0110
d. Daten nach HD : vor HD >500ml n = 12	D5	5.8	1	0.0249
e. Daten nach HD : vor HD <500ml n = 7	NA3	4.4	1	0.0579
	NA25	12.2	1	0.0050
f. Daten nach HD : vor HD <300ml n = 6	NA5	11.0	1	0.0016
	NA3	5.3	1	0.0250
	NA25	30.2	1	0.0001
g. Daten nach HD minus vor korreliert zu Differenz der SCR-Werte	NA25			- 0.60498 VC 0.00610 SS n = 19

VC = Variationskoeffizient
SS = Signifikanzschranke

TAB. 6.1.3.2.3.

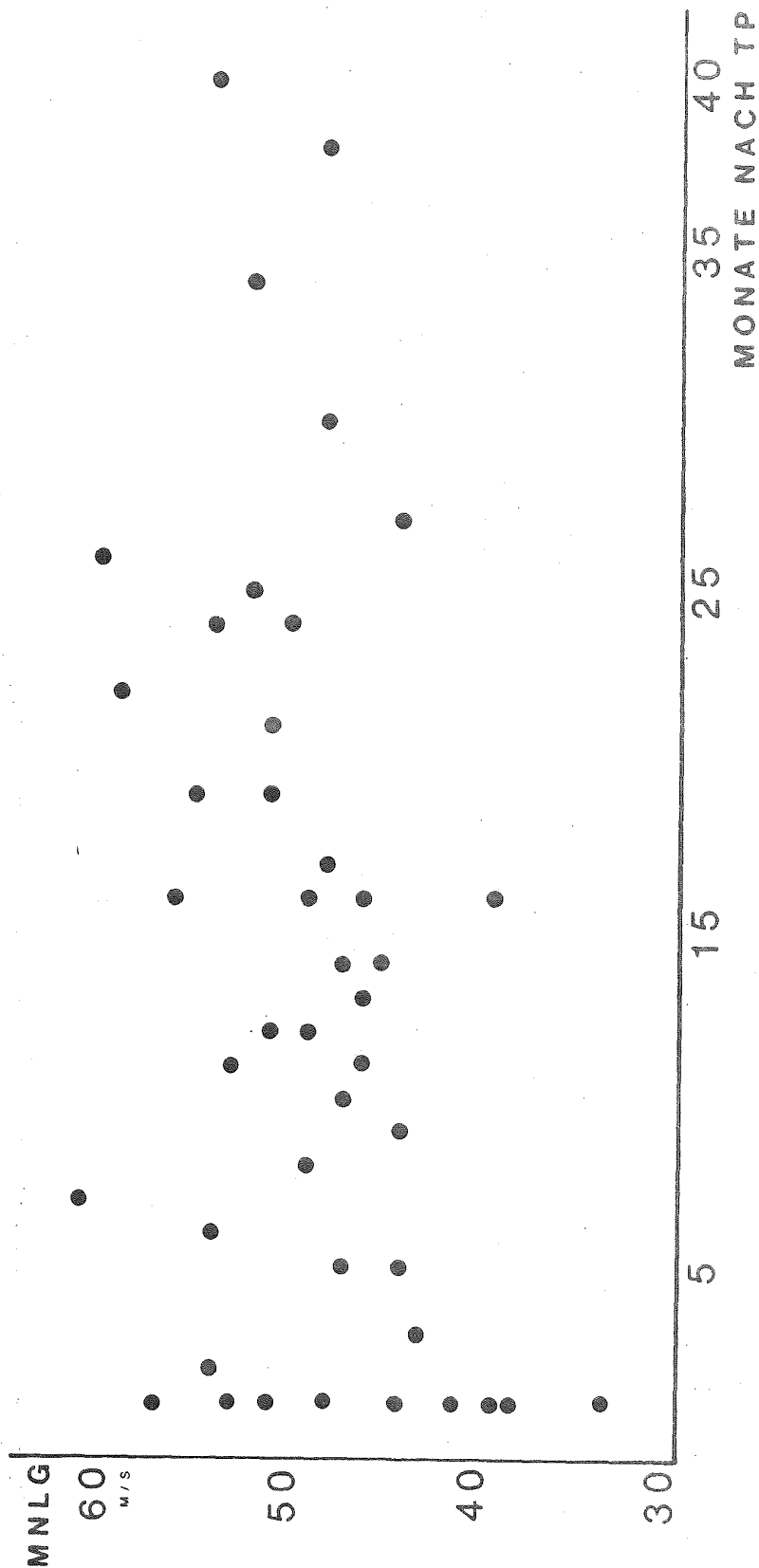
UNTERSUCHUNGSPLAN NACH TP

PAT.	MONATE 1	6	10	20	30	40
B.V	X X					
C.D.				X	X	X
C.Y.	X	X	X	X		
D.C.			X	X	X	
F.E.				X	X	X
G.P.			X	X	X	
H.R.	XX	X	X			
K.S.	XX X	X	X	X		
P.U.				X	X	
R.F.				X	X	
S.S.	X X		X			

(X) - PATHOL. DATEN IN NMRPS ODER MNLG

GRAPH 6.1.3.2.4.

Urämische Neuropathie, MNLG nach Nierentransplantation

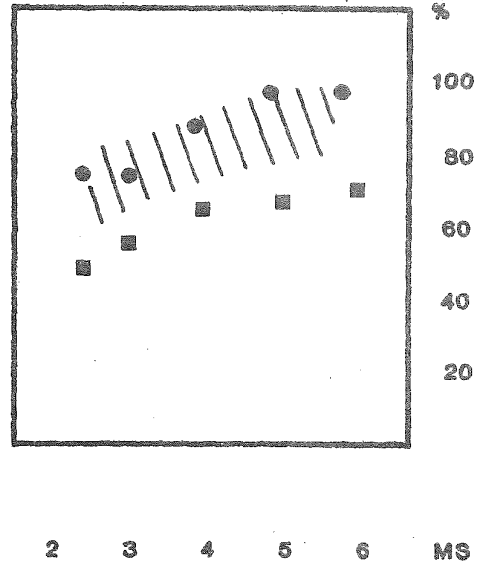


TAB./GRAPH. 6.2.1.

Myasthenia gravis n = 2

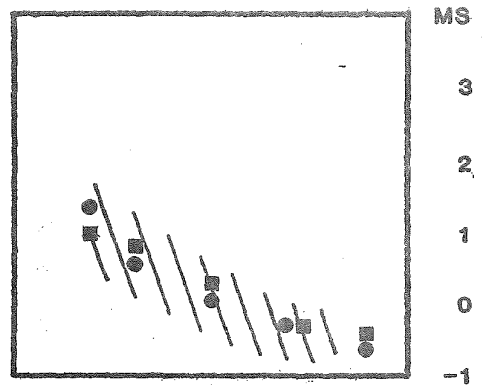
NA

	●	■
ms	A.H.	M.K.
6	96.0	70.0
5	96.0	65.0
4	86.0	65.0
3	75.0	56.0
25	74.0	48.0



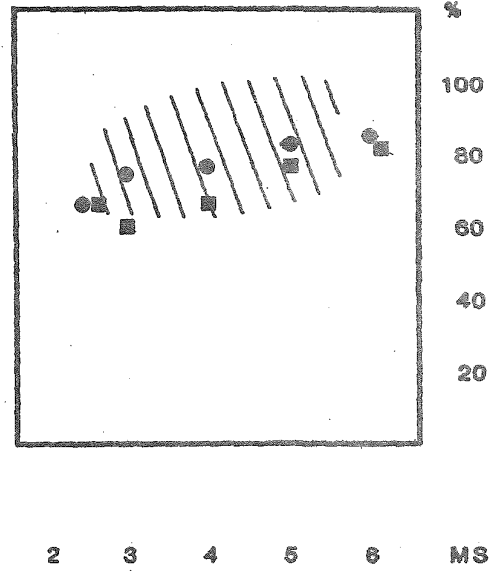
D

6	5.3 (-0.7)	5.5 (-0.5)
5	4.7 (-0.3)	4.7 (-0.3)
4	4.0 (0.0)	4.2 (0.2)
3	3.6 (0.6)	3.8 (0.8)
25	3.8 (1.3)	3.5 (1.0)



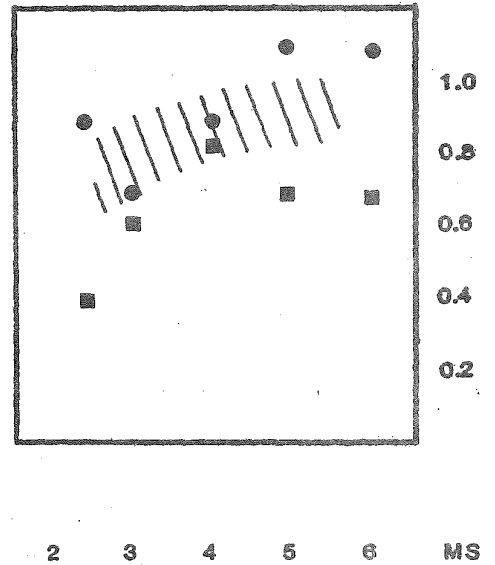
MA

ms	● A.H.	■ M.K.
6	86.0	84.0
5	84.0	80.0
4	78.0	69.0
3	76.0	59.0
25	67.0	67.0



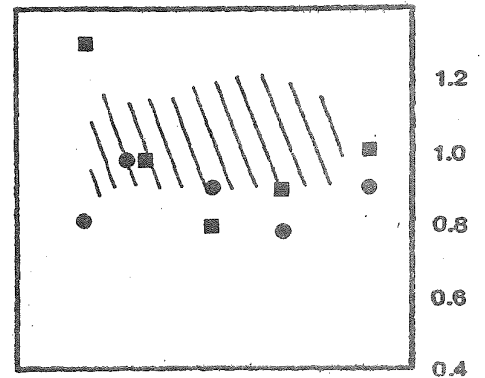
S

6	1.1	0.7
5	1.1	0.7
4	0.9	0.8
3	0.7	0.6
25	0.9	0.4



B

6	0.9	1.0
5	0.8	0.9
4	0.9	0.8
3	1.0	1.0
25	0.8	1.3



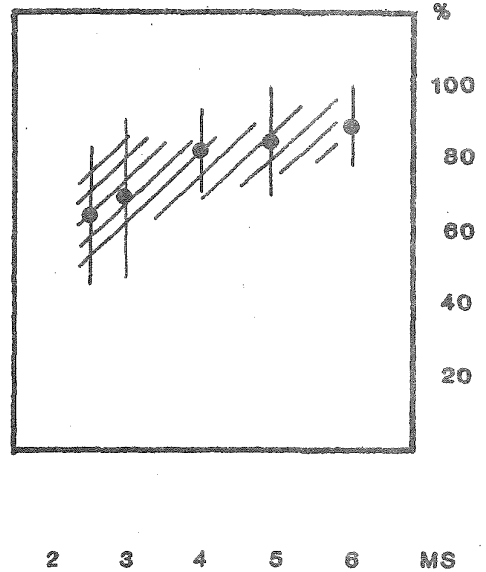
TAB./GRAPH. 6.3.1.A.

Progressive Muskeldystrophie Duchenne

n = 6 ohne MA, S, B

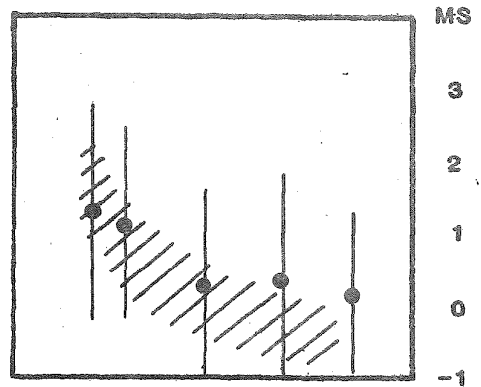
NA

	MW	STA	VC
ms			
6	88.8	11.2	12.6
5	84.9	14.5	17.1
4	82.3	11.7	14.2
3	69.7	22.4	32.2
25	64.2	19.0	29.7



D

6	6.1 (0.1)	1.1	18.5
5	5.3 (0.3)	1.5	28.7
4	4.2 (0.2)	1.4	32.4
3	4.1 (1.1)	1.3	31.9
25	3.8 (1.3)	1.5	40.4



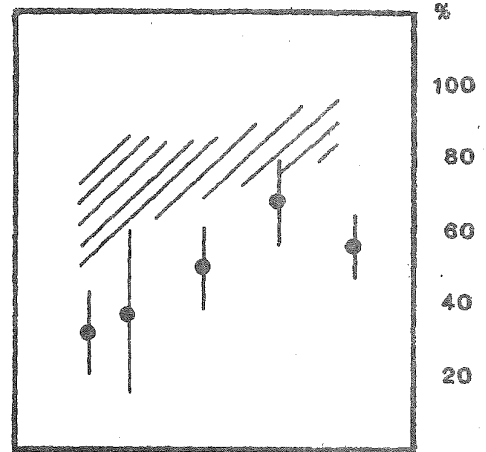
TAB./GRAPH. 6.3.1.B.

Progressive Muskeldystrophie Duchenne n = 4 mit MA, S, B

MNLG 46.4 ± 3.4 m/s

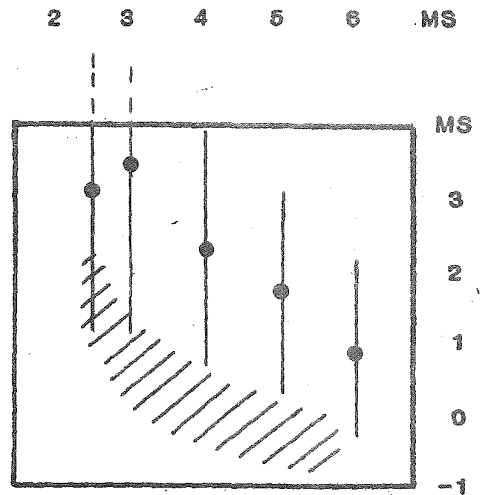
NA

	MW	STA	VC
ms			
6	75.7	8.6	11.4
5	69.0	10.9	15.8
4	51.1	11.6	22.6
3	39.0	22.3	57.1
25	33.7	11.1	32.8



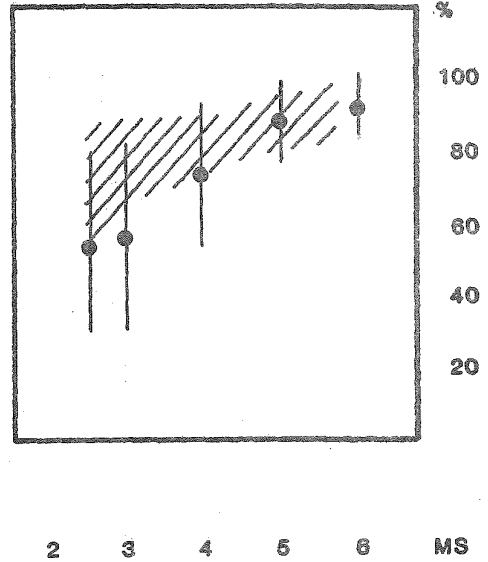
D

6	6.9 (0.9)	1.2	17.3
5	6.7 (1.7)	1.4	21.3
4	6.3 (2.3)	1.7	26.2
3	6.5 (3.5)	2.4	37.0
25	5.6 (3.1)	2.0	36.1



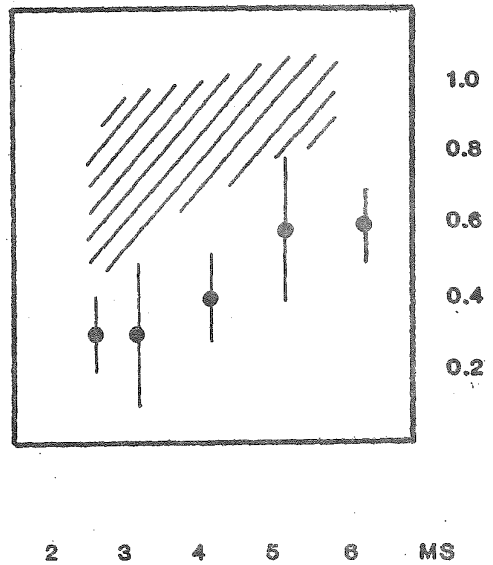
MA

	MW	STA	VC
ms			
6	93.5	8.4	8.9
5	88.0	11.2	12.7
4	74.0	19.7	26.6
3	56.5	25.7	45.4
25	54.7	23.6	43.1



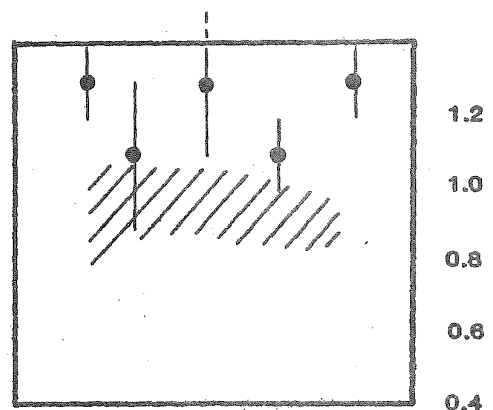
S

6	0.6	0.1	15.9
5	0.6	0.2	27.5
4	0.4	0.1	36.1
3	0.3	0.2	50.6
25	0.3	0.1	32.8



B

6	1.3	0.1	8.37
5	1.1	0.1	10.31
4	1.3	0.2	16.6
3	1.1	0.2	19.4
25	1.3	0.1	10.93



TAB./GRAPH. 6.3.1.C.

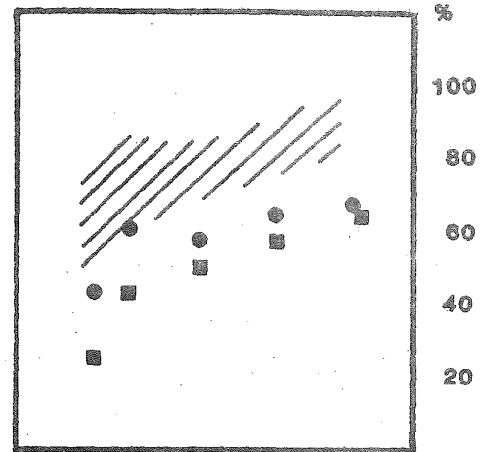
mit MA, S, B

Progressive Muskeldystrophie DUCHENNE, Einzeldaten S.E.

MNLG 46.7 m/s

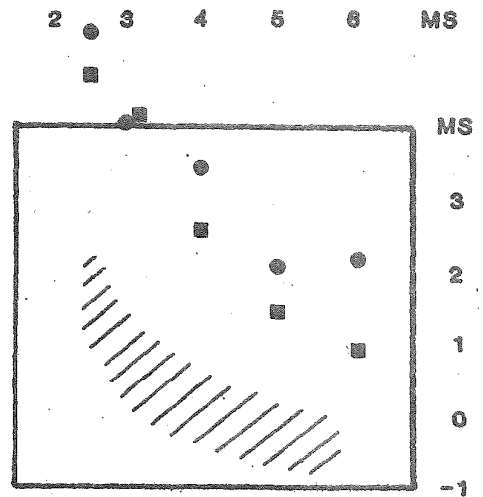
NA

ms	●	■
6	69.0	67.0
5	65.0	59.0
4	59.0	51.0
3	61.0	44.0
25	44.0	26.0



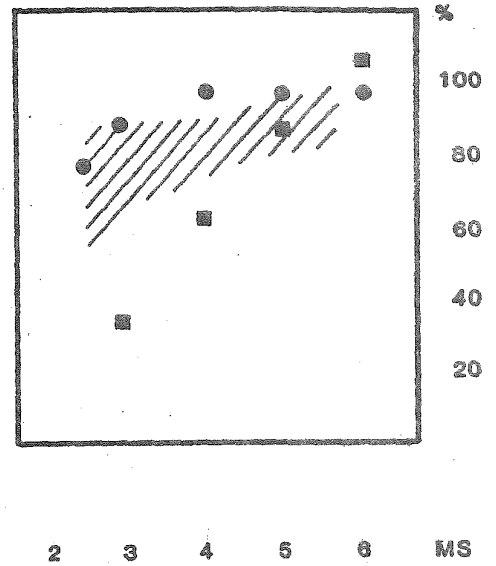
D

6	8.2 (2.2)	6.9 (0.9)
5	8.1 (2.1)	6.5 (1.5)
4	7.5 (3.5)	6.6 (2.6)
3	7.1 (4.1)	7.2 (4.2)
25	7.8 (5.3)	7.2 (4.7)



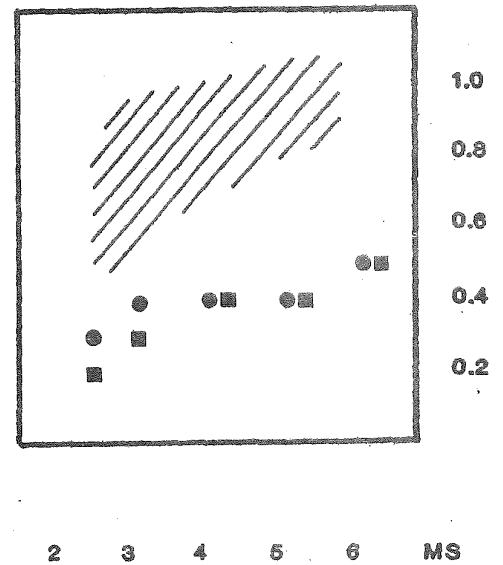
MA

ms	●	■
6	97.0	107.0
5	98.0	88.0
4	98.0	63.0
3	88.0	33.0
25	77.0	----



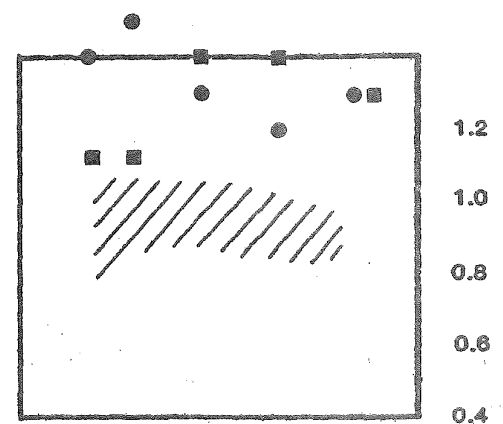
S

6	0.5	0.5
5	0.4	0.4
4	0.4	0.4
3	0.4	0.3
25	0.3	0.2



B

6	1.3	1.3
5	1.2	1.4
4	1.3	1.4
3	1.5	1.1
25	1.4	1.1



TAB./GRAPH. 6.3.1.D.

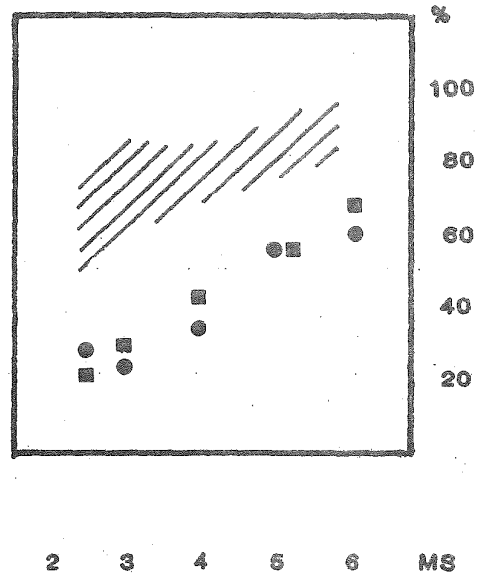
mit MA, S, B

Progressive Muskeldystrophie DUCHENNE, Einzeldaten T.W.

MNLG 41.5 m/s

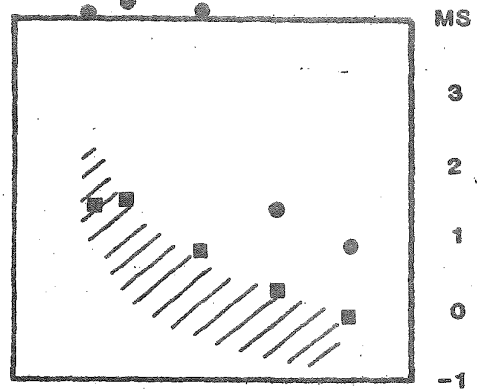
NA

ms	●	■
6	61.0	69.0
5	57.0	57.0
4	35.0	44.0
3	25.0	30.0
25	29.0	22.0



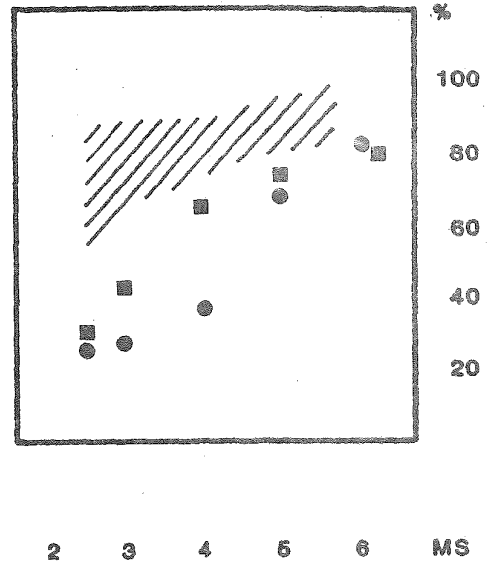
D

6	6.9 (0.9)	5.9 (-0.1)
5	6.4 (1.4)	5.4 (0.4)
4	8.1 (4.1)	4.8 (0.8)
3	7.3 (4.3)	4.5 (1.5)
25	6.6 (4.1)	3.9 (1.4)



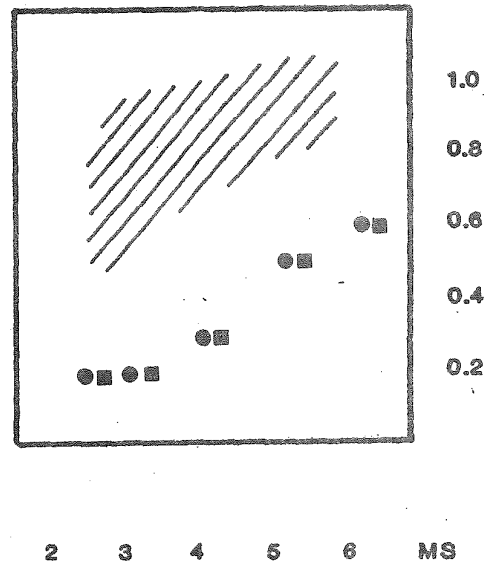
MA

ms	●	■
6	82.0	81.0
5	69.0	74.0
4	39.0	66.0
3	27.0	44.0
25	25.0	30.0



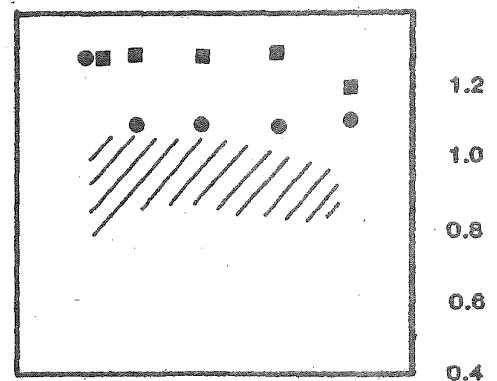
S

6	0.6	0.6
5	0.5	0.5
4	0.3	0.3
3	0.2	0.2
25	0.2	0.2



B

6	1.1	1.2
5	1.1	1.3
4	1.1	1.3
3	1.1	1.3
25	1.3	1.3



TAB./GRAPH. 6.3.2.A.

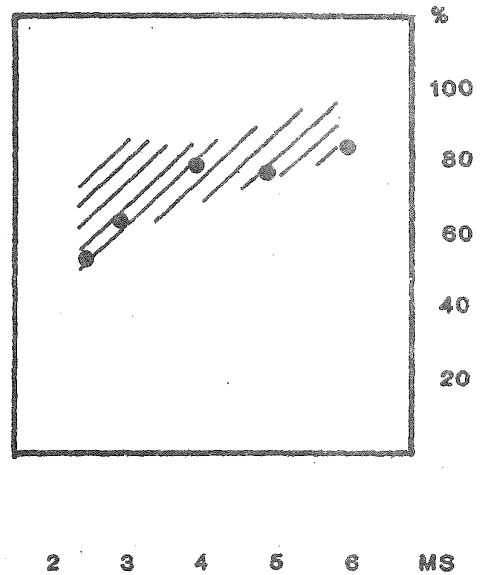
mit MA, S, B

Myotonia congenita BECKER, Einzeldaten E.B.

MNLG 46.6 m/s

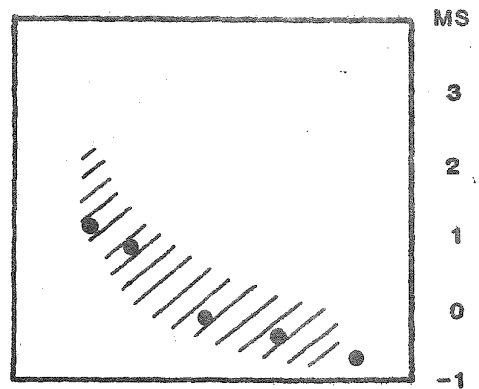
NA

	ms
6	85.0
5	79.0
4	82.0
3	62.0
25	53.0



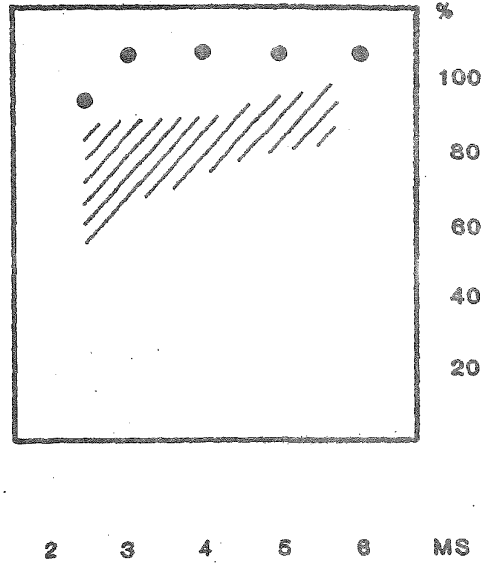
D

6	5.3 (-0.7)
5	4.6 (-0.4)
4	3.9 (-0.1)
3	3.9 (0.9)
25	3.6 (1.1)



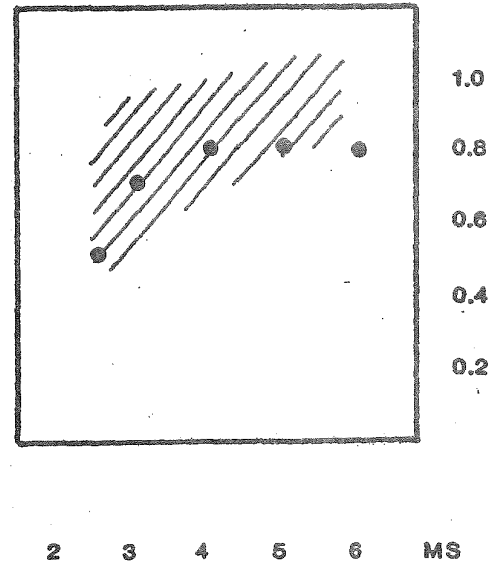
MA

	ms
6	107.0
5	108.0
4	108.0
3	107.0
25	95.0



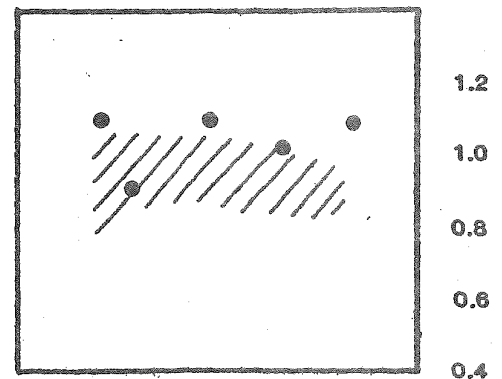
S

6	0.8
5	0.8
4	0.8
3	0.7
25	0.5



B

6	1.1
5	1.0
4	1.1
3	0.9
25	1.1



TAB./GRAPH. 6.3.2.B.

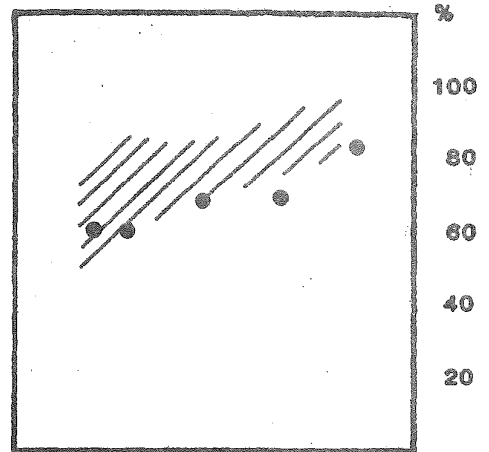
mit MA, S, B

Dystrophia myotonia CURSCHMANN-STEINERT, Einzeldaten G.M.

MNLG 51.5 m/s

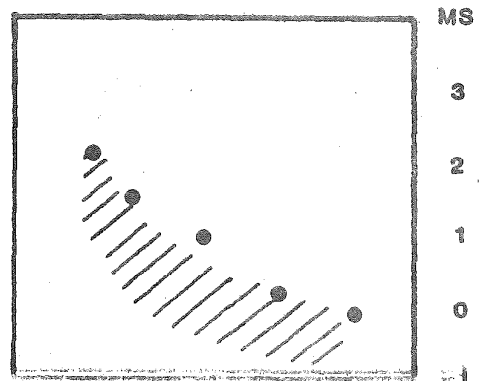
NA

ms	
6	83.0
5	70.0
4	69.0
3	61.0
25	62.0



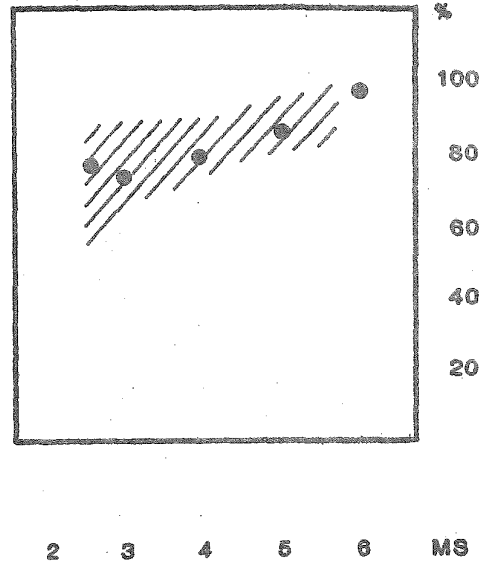
D

6	5.9 (-0.1)
5	5.2 (0.2)
4	5.0 (1.0)
3	4.6 (1.6)
25	4.8 (2.5)



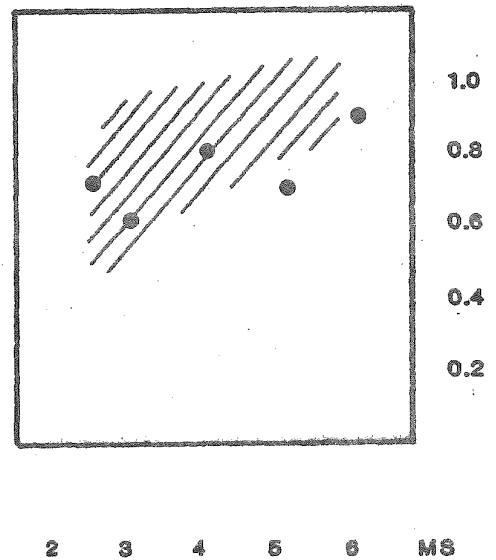
MA

ms	
6	97.0
5	85.0
4	78.0
3	73.0
25	77.0



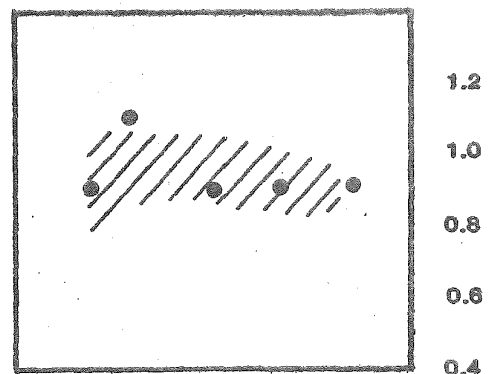
S

6	0.9
5	0.7
4	0.8
3	0.6
25	0.7



B

6	0.9
5	0.9
4	0.9
3	1.1
25	0.9



TAB./GRAPH. 6.3.2.C.

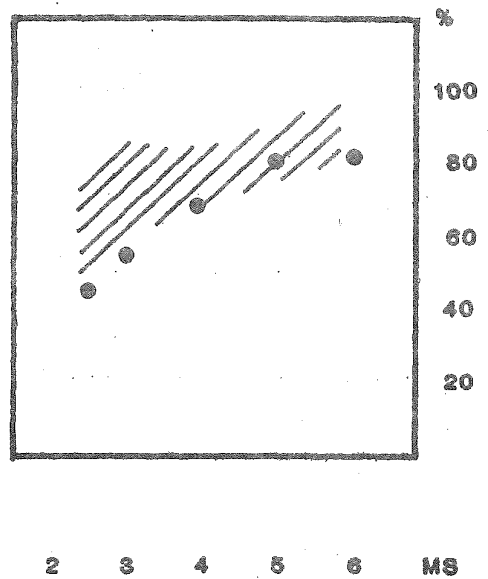
Polymyositis, Einzeldaten B.T.

ohne MA, S, B

MNLG 51.2 m/s

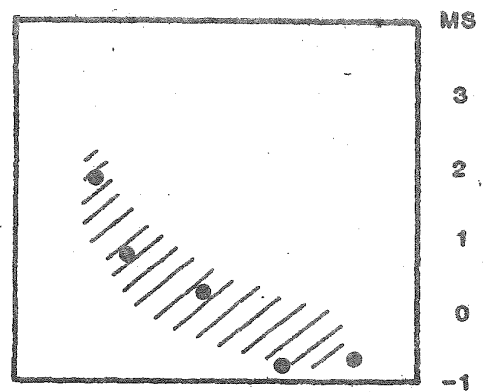
NA

ms	
6	82.0
5	80.0
4	68.0
3	55.0
25	45.0



D

6	5.3 (-0.7)
5	4.2 (-0.8)
4	4.2 (0.2)
3	3.8 (0.8)
25	4.4 (1.9)



ANHANG

zu

NEUROMUSKULÄRE REAKTION
AUF PAARSTIMULATION:
NEUROGRAPHISCHER PARAMETER
FÜR DIE REFRAKTÄRZEIT

Start

19 X, Y := 512

16 Eingabe und Einlesen
A, B

10 Darstellen:
A oder B

ja

Darstellen der
Einzelwerte

10- Offset
10 Speicher A und B

nein

neues Einlesen

ja 999

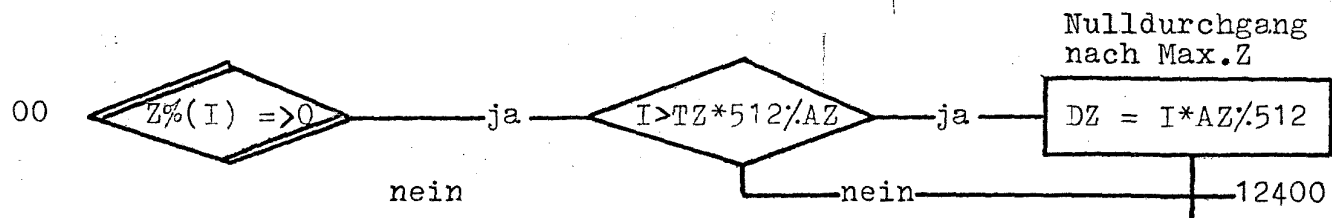
nein

10 NMRPS

10- Eingabe: Verstärkung (μ V)
11 Analysezeit (ms)

10 Punkt für Punkt Differenzbildung:
A - B

10 Differenzkurve (A-B) = Z
Z := 512



Nulldurchgang
nach Max.Z

07 Mittlere Amplitude Z

00 Speicher A:
M.A. : $MA = MX/450/508 * uV$
Speicher B:
M.A. : $MB = MY/450/508 * uV$

00 Ausdruck

00 Max.: $PZ = PZ/508 * uV$
 $PY = PY/508 * uV$
Zeit: $TY = I * AZ/512$



nein

Stop

"CBM - DT - NMRPS - 7"

```
999 Dim X%(512) : Dim Y%(512)
1000 Print "      "
1005 Print "'window out' schalten"
1006 Print "Data 'A' oder 'B'"
1008 get A$ : if A$ = "      " then 1008
1009 If A$ = "A" then go sub 2000 : Print "      " :
      Print "Data A read" : go to 1250
1010 If A$ = "B" then go sub 3000 : Print "      " :
      Print "Data B read" : go to 1250
1011 go to 1008
1250 Print "zum erneuten Einlesen : '0' "
1260 Print "Darstellen A : '1', B : '2' "
1265 Print "NMRPS : '3' "
1270 get A$ : if A$ = "      " then 1270
1280 if A$ = "0" then go to 1000
1290 if A$ = "1" then go sub 2100
1291 if A$ = "2" then go sub 3100
1292 if A$ = "3" then 10000
1295 go to 1250
2000 x% = 0 : SOX% = 0 : OX% = 0
2001 Print "      " : Print "reading data A"
2010 For I = 10 to 50 : X%(I) = USR(0) * (-1) :
      SOX% = SOX% + X%(I) : next
2020 OX% = SOX% / 40
2030 For I = 51 to 500 : X%(I) = USR(0) * (-1) :
      X%(I) = X%(I) - OX% : next : go to 2200
2100 For I = 1 to 512 : Print I ; "      " ; X%(I) : next
2200 Return
3000 Y% = 0 : SOY% = 0 : OY% = 0
3001 Print "      " : Print " reading data B "
3010 For I = 10 to 50 : Y%(I) = USR(0) * (-1) :
      SOY% = SOY% + Y%(I) : next
3020 OY% = SOY% / 40
3030 For I = 51 to 500 : Y%(I) = USR(0) * (-1) :
      Y%(I) = Y%(I) - OY% : next : go to 3200
3100 For I = 1 to 512 : Print I ; "      " ; Y%(I) : next
3200 return
```

```

10000 Rem NMRPS 7
10010 Print "      " : Print "      "
10080 Input " Gain :      /UV " ; UV
10081 Input " Analysis time : ms " ; AZ
10082 Print " Processing data in program NMRPS 7 " ;
12350 Rem Diff A - B
12400 Dim Z%(512)
12450 TZ = 0 : DZ = 0 : PZ = 0
12500 For I = 51 to 500 : Z%(I) = X%(I) - Y%(I)
12501 If PZ => Z%(I) then PZ = Z%(I) : TZ = I * AZ/512
12504 If Z%(I) => 0 then go sub 37300
12506 If Z%(I) < 0 then Z%(I) = Z%(I) * -1
12507 SZ = SZ + Z%(I)
12508 next
13000 Rem Speicher A
13500 For I = 51 to 500 : XX = X%(I) : If XX 0 then
      XX = XX * -1
13502 SX = SX + XX : next
14000 Rem Speicher B
14480 TY = 0 : DY = 0
14500 For I = 51 to 500 : YY = Y%(I) : If YY 0 then
      YY = YY * -1
14502 SY = SY + YY : next
14850 Rem Mittelwert
15000 MX = SX/450/508 * UV : MY = SY/450/508 * UV :
      MZ = SZ/450/508 * UV
15001 If MY = 0 then 15600
15300 NZ = 100 * MZ/MY
15600 Rem
16000 Print "      " : Print "      "
16100 Print "Mittlere Amplitude A" ;
      Int (MX); "      /UV "
16200 Print "Mittlere Amplitude B" ;
      Int (MY); "      /UV "
16300 Print "Mittlere Amplitude A-B";
      Int (MZ); "      /UV "
16320 go sub 26000
16330 go sub 28650

```



```

16350 Print " M.A. B bis ØD " ; Int (MYØ) ; " /UV"
16360 go sub 37400
16400 Print " M.X. A-B bis ØD " ; Int (MZØ) ; " /UV"
16700 Print " Maximum A-B " ; Int (PZ) ; " /UV"
16800 Print " Latenz (Max.) A-B " ;
      Int ((TZ) * 10) / 10 ; "ms"
16900 Print " Maximum B " ; Int (PY) ; " /UV"
16950 Print " Latenz (Max.) B " ;
      Int ((TY) * 10) / 10 ; "ms"
16960 Print " "
16980 Print " Max.A-B als % B " ; int (PD) ; "%"
16990 Print " Latenzendiff. (A-B)-B " ;
      Int ((TD) * 10) / 10 ; "ms"
17000 Print " Mittl.Ampl. (A-B) % B " ;
      Int (NZ) ; "%"
17045 NZØ = MZØ * 100 / MYØ
17050 Print " M.A.Ø (A-B) % BØ " ;
      Int (NZØ) ; "%"
17100 LY = PY/(DY- TY) : If LY 0 then LY = LY * -1
17110 If LY<>0 then LO = LZ/LY
17150 Print " Slope (A-B) / B " ; (LO)
17153 BO = (DZ-TZ) / (DY-TY)
17155 Print " Base (A-B) / B " ; (BO)
17180 Print " "
17200 Print "LZ" ; LZ ; "LY" ; LY ; "DZ" ; DZ ; "DY" ; DY;
17300 Print " Offset A " ; OX% ; " Offset B " ; OY% ;
17500 Print " " ;:Print " neue Messung ? '0' drücken "
17550 get N$: If N$ = " " then 17550
17560 If N$ = "0" then run 999
17570 If N$ <> "0" then print " " ; print " " ;:
26000 Rem Max / Zeit / ØD
26100 For I = 51 to 500
26120 If PY => Y%(I) then PY = Y%(I) : TY = I * AZ/512
26122 If Y%(I) =>0 then go sub 28300
26130 next
26400 PZ = PZ / 508 * UV : If PZ 0 then PZ = PZ * -1
26410 PY = PY / 508 * UV : If PY 0 then PY = PY * -1
26420 TD = TZ - TY

```

26435 If PY = 0 then go to 27550
26440 PD = PZ * 100 / PY
27550 If PZ = 0 then 27700
27600 LZ = PZ / (DZ-TZ)
27700 Return
28300 If I > TY * 512/AZ then 28302
28301 go to 28400
28302 If DY < TY then DY = I * AZ/512
28400 Return
28650 For I = (TY * 512/AZ) to (DY * 512/AZ) :
 If Y%(I) < 0 then Y%(I) := Y%(I) * -1
28670 SYØ = SYØ + Y%(I)
28675 next
28680 MYØ = SYØ / ((DY-TY) * 512/AZ)
28700 Return
37300 If I > TZ * 512/AZ then 37302
37301 go to 37305
37302 If DZ < TZ then DZ = I * AZ/512
37305 Return
37400 For I = (TZ * 512/AZ) to (DZ * 512/AZ) :
 SZØ = SZØ + Z%(I)
37410 next
37500 MZØ = SZØ / ((DZ-TZ) * 512/AZ)
37600 Return
40000 End

Dank

sei allen und insbesondere meiner Familie abgestattet, die durch Geduld und Verständnis mich in dieser Arbeit unterstützten.

Ohne die intelligente und verantwortungsbewußte Mitarbeit von Fräulein Swantje Johannsen, MTA, hätten Patientenuntersuchungen und Auswertung der Daten kaum im vorgegebenen zeitlichen Rahmen fertiggestellt werden können.

Herr Prof.Dr.Dieter Scheffner, Heidelberg, half wesentlich, die Vorbedingungen für die Studie zu schaffen und verfolgte Arbeiten und Ergebnisse mit konstruktiver Kritik. Herr Prof.Dr.Karl Schärer, Heidelberg, trug insbesondere im Anfangsstadium wichtige Anregungen und Literaturkenntnisse zum Problem der urämie-bedingten Polyneuropathie bei.

Herr Prof.Dr.Wilhelm Mortier, Düsseldorf, erlaubte, einige seiner Patienten mit selteneren Formen der Polyneuropathie zu untersuchen. Ein Teil der Kinder mit urämie-bedingter Polyneuropathie konnte in Essen aufgrund des freundlichen Entgegenkommens von Herrn Prof. Dr.Hermann Olbing und Dr.Klaus Pistor erfaßt werden.

Herrn Prof.Dr.Hermann Handwerker, Heidelberg, danke ich für kritische Dialoge zu den neurophysiologischen Grundlagen der entwickelten Methode und für die Durchsicht des Manuskripts.

Last not least sei Herrn Robert Fusfield, M.D., Los Angeles, gedankt, der mich in die neurologische Elektrodiagnostik eingeführt hat.

Die Stiftung Volkswagenwerk, Hannover, gewährte die materiellen Voraussetzungen im Rahmen des Schwerpunktprogrammes "Das chronisch kranke Kind".