

**Aus der Universitätslinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Direktor: Professor Dr. S. Zierz**

## **Supramaximal stimulierte A-Wellen beim N. tibialis**

**Habilitation**

**Zur Erlangung des akademischen Grades**

**Dr. med. habil.**

**von Dr. med. Malte Kornhuber  
geboren am 25.04.1961 in Freiburg i.Br.**

**Gutachter:**

- 1. Prof. Dr. Dengler, MH Hannover**
- 2. Prof. Dr. Wagner, Universität Leipzig**
- 3. Prof. Dr. Zierz, Universität Halle**

**urn:nbn:de:gbv:3-000010301**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010301>]

## Kurzreferat

Nach vollständiger Erregung eines motorischen Nerven lässt sich über dem zugehörigen Muskel eine direkte frühe Muskelantwort (M-Antwort) und eine indirekte, spätere Muskelantwort darstellen, die vom Vorderhorn des Rückenmarks stammt (sog. F-Welle). Bei manchen Patienten zeigen sich zwischen diesen Reizantworten oder auch nach der F-Welle reproduzierbare Muskelaktionspotenziale mit konstanter Latenz, Amplitude und Form. Solche *A-Wellen* sind bislang als Folge demyelinisierender Nervenläsionen gedeutet worden. Diese Vorstellung wird in der vorliegenden Arbeit einer kritischen Prüfung unterzogen. **Methoden:** Über den Zeitraum von 2001 bis 2003 wurden bei 1425 F-Wellenuntersuchungen des N. tibialis von 783 Patienten die Häufigkeit von A-Wellen in Abhängigkeit von physiologischen und pathologischen Einflüssen untersucht. **Ergebnisse:** In der Kontrollgruppe fanden sich bei 27 % der Nerven A-Wellen ( $0,4 \pm 0,7$  A-Wellen pro Nerv; 128 Patienten; 237 F-Wellenuntersuchungen). In dieser Gruppe korrelierten die A-Wellen positiv mit dem Alter und negativ mit der Hauttemperatur ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Zahl der A-Wellen pro Nerv bei Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) 17mal häufiger anzutreffen ( $p < 0,005$ ), bei chronischem GBS 8mal häufiger ( $p < 0,005$ ) und bei mechanisch bedingten Neuropathien 5mal ( $p < 0,005$ ). A-Wellen waren 2 bis 3mal häufiger als in der Kontrollgruppe bei sekundär entzündlichen Polyneuropathien ( $p < 0,05$ ), metabolisch-toxischen Polyneuropathien ( $p < 0,005$ ) und neurodegenerativen Erkrankungen ( $p < 0,005$ ). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich für hereditäre Polyneuropathien, Miller-Fisher-Syndrom (MFS) und Myopathien. **Diskussion:** Die Wirkmechanismen, die für das Auftreten von A-Wellen prädisponieren, sind komplexer als bislang angenommen: Entzündliche Faktoren spielen offensichtlich eine größere Rolle als physikalische oder metabolisch-toxische. Da A-Wellen bei den mit ausgeprägter Demyelinisierung einhergehenden hereditären Polyneuropathien nicht signifikant gehäuft beobachtet wurden, scheint Demyelinisierung eher eine untergeordnete Rolle zu spielen. Das Auftreten multipler A-Wellen in zuvor gesunden Nerven ist ein neues und diagnostisch wegweisendes Symptom für ein GBS.

## Bibliographie

**Kornhuber, Malte: Supramaximal stimulierte A-Wellen beim N. tibialis. Universität Halle/Saale, Medizinische Fakultät. Habilitation, 86 Seiten, Erscheinung 2005**

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

<b>ALS</b>	Amyotrophische Lateralsklerose
<b>CIDP</b>	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
<b>CIM</b>	Critical illness Multisystemerkrankung
<b>F-NLG</b>	F-Wellen-Nervenleitgeschwindigkeit
<b>GBS</b>	Guillain-Barré-Syndrom
<b>HMSN</b>	Hereditäre motorische und sensible Neuropathie
<b>MFS</b>	Miller-Fisher-Syndrom
<b>MMN</b>	Multifokale motorische Neuropathie
<b>NLG</b>	Nervenleitgeschwindigkeit
<b>PNP</b>	Polyneuropathie

1	EINLEITUNG .....	6
1.1	Elektroneurographie .....	7
1.2	A-Wellen .....	8
1.2.1	Der motorische Axon-Reflex .....	9
1.2.2	Ektopie Nachentladung .....	10
1.2.3	Ephaptische Potenziale .....	12
1.2.4	A-Wellen bei neuromuskulären Erkrankungen .....	13
1.2.5	Experimentell hervorgerufene A-Wellen .....	14
2	ZIELSTELLUNG .....	17
3	PATIENTEN UND METHODEN .....	18
3.1	Patienten .....	18
3.2	Elektroneurographie .....	22
3.2.1	Elektroneurographie bei routinemäßig untersuchten Patienten .....	22
3.2.2	F-Wellenableitungen mit Einzel- und Doppelstimuli .....	23
3.3	Statistik .....	24
4	ERGEBNISSE .....	27
4.1	A-Wellen in der Kontrollgruppe .....	32
4.2	A-Wellen bei neuromuskulären Erkrankungen .....	34
4.3	Elektrische Charakteristika von A-Wellen; Bahnung .....	44
5	DISKUSSION .....	47
5.1	Fehlerbetrachtung .....	47
5.1.1	Sicherheit der Diagnose .....	47

5.1.2	Detektion von A-Wellen .....	47
5.1.3	Elektroneurographische Variablen .....	50
5.2	Art der A-Wellen.....	52
5.3	A-Wellenbefunde im Vergleich mit Literaturangaben.....	54
5.4	Physiologische Einflüsse auf das Vorkommen von A-Wellen .....	58
5.5	Pathologische Einflüsse auf das Vorkommen von A-Wellen .....	60
5.5.1	Entzündung, Demyelinisierung.....	60
5.5.2	Physikalische Faktoren.....	63
5.6	Allgemeine Erwägungen zu A-Wellen in F-Wellenuntersuchungen .....	65
5.6.1	Signifikanz von A-Wellen am einzelnen Patienten.....	65
5.6.2	Nerven-spezifische Unterschiede der Auslösbarkeit von A-Wellen .....	66
5.6.3	Lokalisorischer Wert von A-Wellen .....	67
5.6.4	Unterschiedliche A-Wellenpersistenzen .....	69
5.6.5	A-Wellen bei Verlaufsuntersuchungen .....	70
5.6.6	Repetitive A-Wellen.....	70
5.7	Schlussfolgerungen .....	70
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	72
7	VERZEICHNIS DER FREMD- UND FACHWORTERLÄUTERUNGEN.....	77
8	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN .....	80
9	THESEN.....	82
10	TABELLARISCHER LEBENSLAUF .....	84

## 1 EINLEITUNG

Bei elektrophysiologischen Untersuchungen motorischer Anteile peripherer Nerven des Menschen trifft man relativ häufig auf Reizantworten, die im Bereich des Axons entstehen. Die Bedeutung solcher „A-Wellen“ und deren diagnostischer Wert sind noch wenig charakterisiert. A-Wellen wurden aus diesem Grunde in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen im Vergleich mit Patienten ohne solche Erkrankungen untersucht. Zum besseren Verständnis wird eine kurze Einführung zu den Grundlagen gegeben.

Alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks verknüpfen mit ihren Axonen das zentrale Nervensystem mit der Skelettmuskulatur. Die Vorderhornzelle stellt zusammen mit den von ihr aktivierten Muskelfasern eine motorische Einheit dar. Die Signalübertragung in der motorischen Einheit erfolgt aufgrund der von Schwannzellen gebildeten Myelinscheide saltatorisch (Erlanger und Blair, 1939) von einem Ranvierschen Schnürring zum nächsten mit einer hohen Geschwindigkeit (Helmholz, 1850). Diese hohe Leitgeschwindigkeit versetzt höhere Lebewesen in die Lage, schnell auf äußere Reize zu reagieren. Das voluminöse, elektrisch aktive Muskelgewebe verstärkt die vom Nerven elektrochemisch übertragenen Aktionspotenziale um etwa 3 Zehnerpotenzen, also vom  $\mu$ V-Bereich auf den mV-Bereich. Über dem Muskel lassen sich aufgrund dieses „Muskel-Verstärkers“ nicht-invasiv mit Oberflächenelektroden Aktionspotenziale einzelner motorischer Einheiten registrieren. Elektrophysiologische Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchungen gehören heute zum diagnostischen Routinerepertoire.

Etliche neuromuskuläre Krankheiten gehen mit Veränderungen der Zahl motorischer Einheiten, deren Signalübertragung oder deren Muskelmasse einher. Die klinische Untersuchung erlaubt in der Regel eine prinzipielle diagnostische Einordnung, welcher Bereich der motorischen Einheit betroffen ist, also motorische Nervenzellen (Vorderhornprozesse), Neuriten (Polyneuropathien), neuromuskuläre Endplatte (myasthene Syndrome) oder Muskel (Myopathien). Mit der Elektroneurographie kann in einem Teil der Fälle bereits die klinische Diagnose gesichert oder zumindest eine Zuordnung zu einer Gruppe von Erkrankungen vorgenommen werden. In manchen

Fällen sind noch weitergehende elektromyographische, bildgebende, serologische oder andere Untersuchungen nötig.

## 1.1 Elektroneurographie

Liegt ein Nerv oberflächennah, so lässt er sich leicht supramaximal stimulieren, d.h. alle Nervenfasern werden erregt. Bei motorischen Nerven wird die Reizantwort (Muskel-Antwort; M-Antwort) über der Mitte des Muskelbauches gegen eine Referenz über Sehne oder Knochen in der Regel mit Oberflächenelektroden abgegriffen. Die Amplitude der M-Antwort korreliert dabei mit dem elektrisch aktiven Volumen des Muskels. Die Fortleitung der Aktionspotenziale wird zwischen Stimulations- und Ableit-Ort im Bereich der neuromuskulären Synapse verzögert. Aus diesem Grund lässt sich bei einer einzelnen Stimulationsposition am motorischen Nerven keine Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) bestimmen. Diese lässt sich nach supramaximaler Stimulation an einer weiteren Stelle ermitteln, und zwar aus der Latenzdifferenz der beiden Antwortpotenziale und aus der Distanz der Reizorte. Eine Abschätzung der Funktion des Nerven in seiner gesamten Länge erhält man u.a. mit der sog. F-Wellenableitung (Abb. 1 und 2). Einige Vorderhornzellen reagieren auf das von distal her einlaufende Aktionspotenzial mit einer Wiedererregung am Axonhügel. Solche rückläufigen Aktionspotenziale heißen F-Welle (Follower-wave). Einem Zufallsprinzip

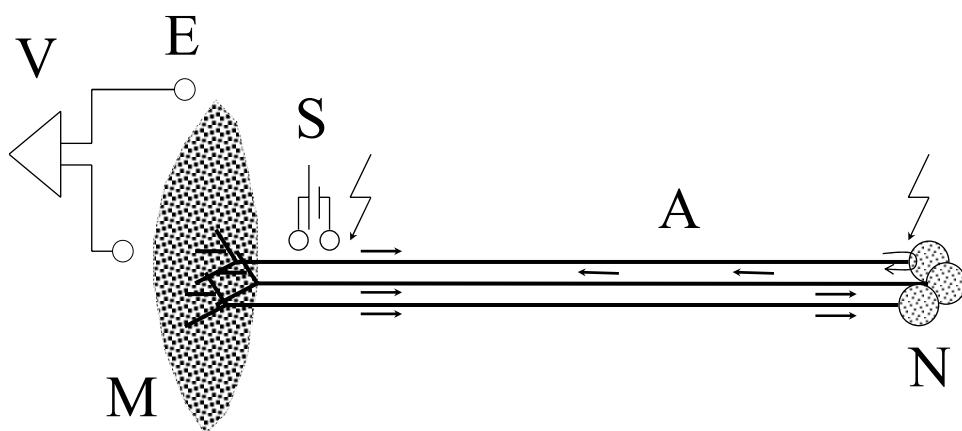


Abbildung 1. F-Wellenentstehung (Skizze). Nach supramaximaler Stimulation eines peripheren Nerven (S; Blitz-Pfeil) wird über dem Muskel (M) mit Oberflächenelektroden (E) und Verstärker (V) ein Summenaktionspotenzial mit kurzer Latenzzeit darstellbar (M-Antwort). Die über die Axone (A) nach proximal propagierten Aktionspotenziale (nach rechts gerichtete Pfeile) lösen in einem Teil der Neurone (N) eine Wiedererregung am Axonursprung aus (Blitz-Pfeil rechts). Über dem Muskel lassen sich die rückläufigen Aktionspotenziale (nach links gerichtete Pfeile) in Form der F-Welle registrieren.

folgend generiert nur ein geringer und mit jedem Stimulus wechselnder Teil der Vorderhornzellen F-Wellen. Die Amplitude der F-Welle ist somit deutlich niedriger als die direkte Muskelantwort. Latenz und Gestalt der F-Wellen variieren mit jedem neuen Stimulus.

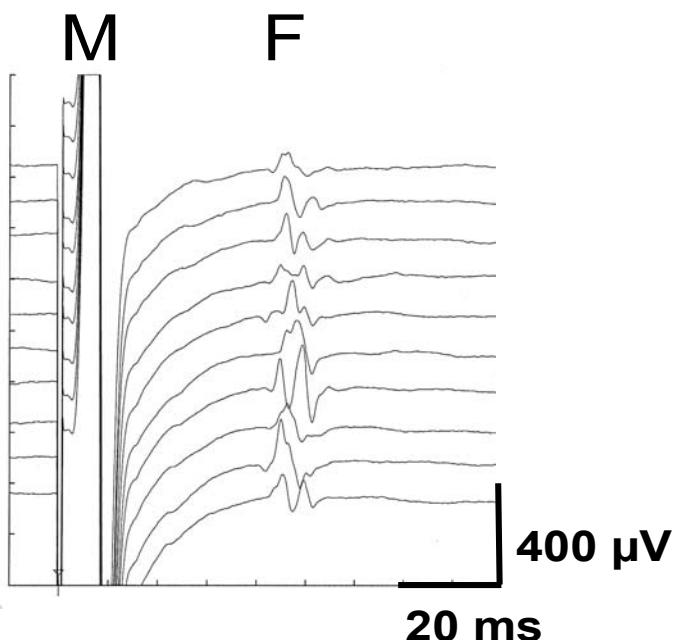


Abbildung 2. F-Wellenregistrierung am Nervus tibialis. Patient ohne neuromuskuläre Krankheit und mit normalen elektroneurographischen Befunden. Supramaximal stimuliertes motorisches Summenaktionspotenzial (M). F-Wellen (F); Konfiguration und Latenz der F-Wellen variieren von einem Stimulus zum nächsten. Persistenz: 100 %, d.h. jedem Stimulus folgt eine F-Welle.

## 1.2 A-Wellen

Bei routinemäßigen F-Wellenableitungen werden jenseits der M-Antwort nicht selten Reizantworten beobachtet, die wegen ihrer Konstanz von Latenz, Amplitude und Konfiguration keine F-Wellen sein können. Darüber hinaus ist deren Latenz häufig so kurz, dass eine Entstehung im Rückenmark selbst dann nicht möglich ist, wenn die maximale NLG des untersuchten Nerven zugrunde gelegt wird. Entsprechend der internationalen Nomenklatur wird dieses Phänomen als A-Welle (Axon-Welle) bezeichnet (Anonym, 2001; Abb. 3). Unter dem Begriff der A-Welle werden verschiedene Phänomene subsumiert, nämlich motorischer Axonreflex, ektopie Nachentladung am selben Axon, Ephapse, die nachfolgend näher erläutert werden sollen.

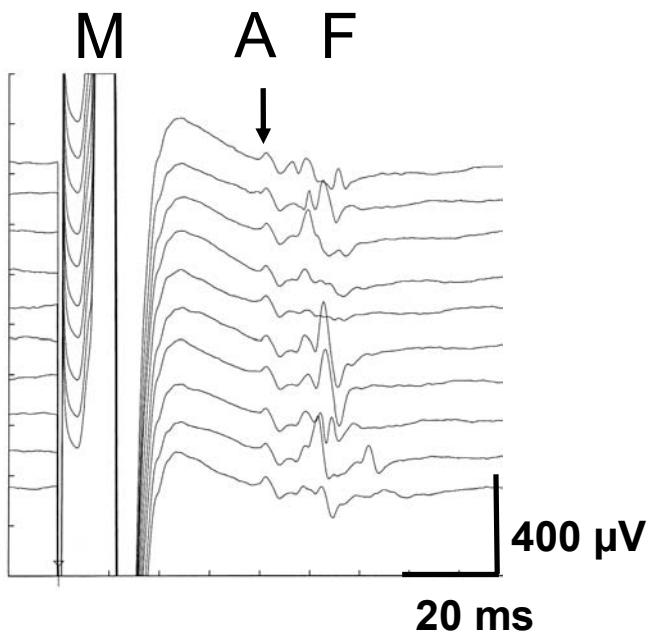


Abbildung 3. A-Welle beim N. tibialis. M, supramaximal stimuliertes motorisches Summenaktionspotenzial. F-Wellen (F). A-Wellen (A, Pfeil). Im Unterschied zu den F-Wellen zeigen die A-Wellen eine große Konstanz der Konfiguration, Amplitude und der Latenz. Im vorliegenden Fall folgt auf jeden Stimulus eine A-Welle (Persistenz = 100 %). Es kommen verschiedene Ursachen für das Phänomen „A-Welle“ in Betracht, insbesondere Axonverzweigungen (z.B. motorischer Axonreflex) und ektopische axonale Nachentladungen.

### 1.2.1 Der motorische Axon-Reflex

Der motorische Axonreflex wurde als erste A-Wellenart bei Patienten mit chronischen Neuropathien beschrieben (Fullerton und Gilliatt, 1965). Morphologisches Substrat sind Axonkollateralen, die sich bei chronischen Nervenläsionen ausbilden können (Devor und Govrin-Lippmann, 1979). Axonaussprössung findet überwiegend im Muskel, zu einem geringeren Teil im Nerven statt. Liegt die Gabelung von 2 (oder mehr) Axonkollateralen proximal des elektrischen Stimulus, so kann es bei submaximaler Stimulation vorkommen, dass nur eine Axonkollaterale erregt wird. Ein nach proximal fortgeleitetes Aktionspotenzial erreicht über die Aufzweigung die initial (z.B. wegen einer höheren Reizschwelle) nicht erregte Axonkollaterale. Über diese läuft das Aktionspotenzial zurück zum Muskel und ruft eine späte Reizantwort hervor (Axonreflex; Abb. 4). Wird der Reizstrom erhöht, so dass beide Kollateralen überschwellig erregt werden, so kollidieren die Aktionspotenziale und löschen sich aus. Da-

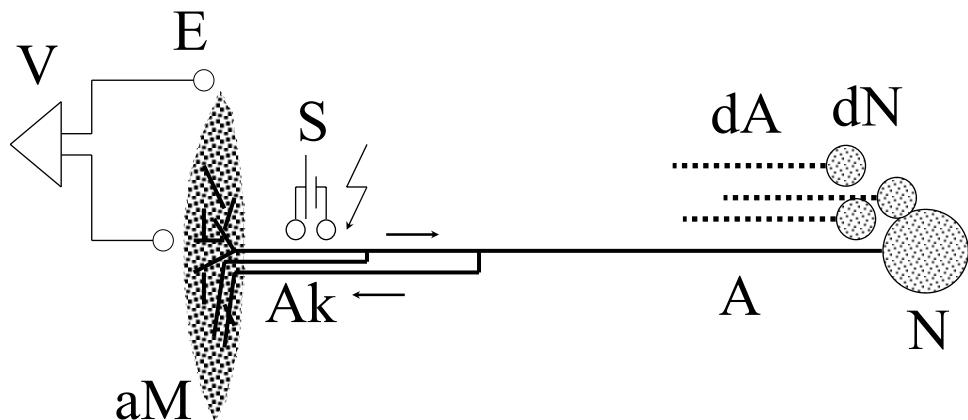


Abbildung 4. Motorischer Axonreflex (Skizze). Nachdem Neurone mit ihren Axonen degeneriert sind (dN, dA), atrophiert der Muskel (aM). Die verbleibenden Neurone (N) bzw. deren Axone (A) kompensieren den Verlust motorischer Einheiten partiell durch Ausbildung von Axonkollateralen (Ak) in Muskel und Nerv. Wird im vorliegenden Schema nur die oberste Axonkollaterale stimuliert (S, Blitzpfeil), so resultiert ein nach proximal laufendes Aktionspotenzial (nach rechts gerichteter Pfeil), das über die verschiedenen Verzweigungen Richtung Muskel zurücklaufen (nach links gerichteter Pfeil) und über die Ableiteelektroden (E) und den Verstärker (V) registriert werden kann.

her werden Axonreflexe bei supramaximaler Stimulation selten beobachtet. Wenn bei submaximaler Stimulation ein zweiter Stimulus folgt, so durchlaufen die Aktionspotenziale nacheinander die nicht direkt erregte Axonkollaterale und es resultiert eine zweifache späte Reizantwort. Bei den meisten Axonkollateralen ist die Erregungsfortleitung sicher, so dass Axonreflexe bei jedem neuen Stimulus auslösbar sind (Persistenz von 100 %). Auch bei hochfrequenter Stimulation (bis 40/s) persistieren Axonreflexe im Gegensatz zu ektopen Nachentladungen (s.u.) oder ephaptischen Spätpotenzialen (Roth, 1978). Wird die Stimulusposition nach proximal verlegt, so beweist eine Latenzverkürzung der konstant auslösbar späten Reizantwort die proximale axonale Aufteilungsstelle. Verlängert sich demgegenüber die Latenz der späten Reizantwort, so liegt die Aufteilungsstelle distal des Stimulationsortes oder es handelt sich um ein stark verzögert leitendes einzelnes Axon (in der Regel schwach myelinisierter intramuskulärer Axonspross). In diesem Fall spricht man von einem Satellitenpotenzial der M-Antwort.

### 1.2.2 Ektopische Nachentladung

Folgt der M-Antwort ein vor dem Axonhügel - also an unphysiologischer Stelle – generiertes neues Aktionspotenzial am selben Axon, kann von ektoper Nachentladung

gesprochen werden (Abb. 5). Nach transienter Tourniquet-Ischämie eines Nerven treten solche durch elektrische Stimuli getriggerten ektopen Nachentladungen motorischer Axone auf, die als eine Art „Pseudoreflex“ interpretiert wurden (Kugelberg, 1946). Im Rahmen von elektromyographischen Nadelableitungen und gleichzeitiger Nervenstimulation wurden ähnliche ektope Nachentladungen als Doppelentladung (double discharge; Roth 1971) bzw. indirekte Doppelentladung (indirect double discharge; Roth, 1974) oder peripheral late wave (PLW; Tomasulo, 1982) beschrieben. Im Unterschied zu den kurzlebigen Pseudoreflexen nach Ischämie ließen sich diese Reizantworten über Zeiträume von Tagen, Wochen oder länger hervorrufen. Aufgrund der Identität von direkter Reizantwort und indirekter Reizantwort (bei elektromyographischen Ableitungen mit Nadelelektroden) handelte es sich eindeutig um Nachentladungen desselben Axons.

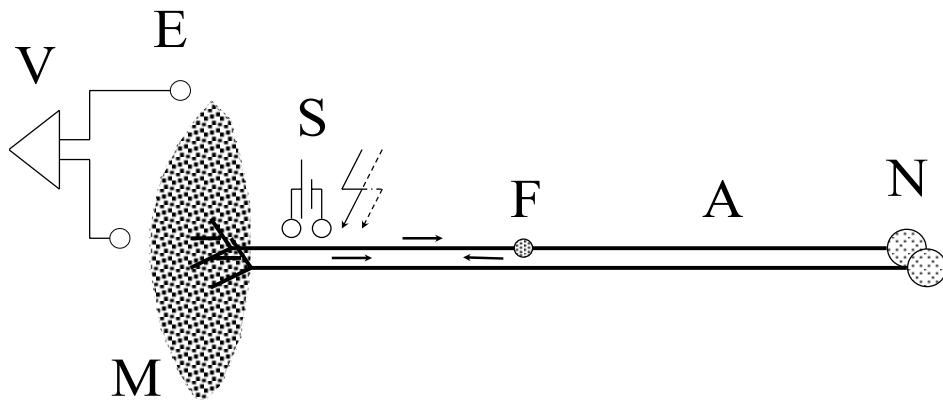


Abbildung 5. Ektope axonale Nachentladung (Skizze). Nach supramaximaler Stimulation (S; Blitz mit durchgezogener Linie) kommt es u.a. zur Ausbreitung der Aktionspotenziale nach proximal (nach rechts gerichteter Pfeil oberhalb der Axone (A)). An einem axonalen Fokus entsteht ein neues Aktionspotenzial, das sich am selben Axon nach distal ausbreitet und über dem Muskel (M) mit Ableiteelektroden (E) und Verstärker (V) erfasst werden kann. Wird doppelt stimuliert (Blitz-Pfeile mit durchgezogener und gestrichelter Linie), so kommt es zur Auslöschung des rückläufigen Aktionspotenzials durch Kollision mit dem zweiten bei S entfachten Aktionspotenzial (gegenläufige Pfeile unter dem oberen Axon (A)).

Ektope Nachentladungen lassen sich oft nicht konstant auslösen. Ferner lassen sich proximal des Stimulus generierte ektope Nachentladungen am selben Axon durch Doppelstimuli auslösen (Abb. 5). Ob die A-Welle proximal oder distal vom Stimulationsort entsteht, kann man wie im Falle von Axonreflexen durch Versetzen der Reizelektrode bestimmen (s.o.; vgl. Abb. 14). Der Begriff „indirekte Doppelentladung“ beschreibt diese A-Wellenart unvollkommen, da auch eine F-Welle eine indirekte Doppelentladung ist. Entscheidend für die Abnormalität ist die ektope Entstehung des Aktionspotenzials.

### 1.2.3 Ephaptische Potenziale

Ephaptische Erregung eines Axons durch ein anderes (Arvanitaki, 1942) erfordert außer einer unmittelbaren Nähe zweier Axone (z.B. im Rahmen von Demyelinisierung), dass eines der Axone nicht stimuliert wurde (submaximale Stimulation). Alternativ (bei supramaximaler Stimulation) müsste der Unterschied der NLG zwischen den beteiligten Axonen so groß sein, dass das Aktionspotenzial des langsamer leitenden Axons auf ein deutlich schnelleres Axon trifft, das nach Abklingen der Refraktärzeit bereits wieder erregbar ist. Bei einem zweiten Stimulus sollte sich die Reizantwort entweder verdoppeln (submaximale Stimulation; nur eines von den Axonen wurde erregt), auslöschen (supramaximale Stimulation; beide Axone wurden erregt), als einzelnes Potenzial persistieren oder nur variabel verdoppeln (das postsynaptische Axon ist ganz oder teilweise refraktär für den zweiten Stimulus). Entscheidend ist, dass direkte und indirekte Muskelantwort wegen der Beteiligung unterschiedlicher motorischer Einheiten eine verschiedene Konfiguration aufweisen (Magistris und Roth, 1992; Roth, 1993; Roth, 1994). Im Übrigen können distal vom Stimulus generierte ektone axonale Nachentladungen prinzipiell ähnliche Eigenschaften haben wie myo-axonale ephaptische Reizantworten. Umfangreiche elektromyographische Nadelableitungen nach Stimulation peripherer Nerven haben (mit Ausnahme des N. fazialis) nie Hinweise für eine axo-axonale ephaptische Genese später Muskelantworten ergeben (Magistris and Roth, 1992). Demgegenüber kommt es jedoch offensichtlich selten vor, dass im Rahmen ausgeprägter chronischer Neuropathien Muskelfasern Axone ephaptisch erregen (myoaxonale Ephapsen; Roth und Magistris, 1985; Roth 1993 und 1994). Im Unterschied zu den eher proximal des Stimulus zu erwartenden axo-axonalen ephaptischen Reizantworten stellt die Entstehung distal des Stimulus ein wesentliches Kriterium für myoaxonale Ephapsen dar (Darstellung des Entstehungsortes durch Änderung der Stimulusposition; Magistris und Roth, 1992; Roth, 1993). Im Übrigen galten die gleichen Kriterien wie für die Annahme axo-axonaler Ephapsen. 16 von 22 myoaxonal-ephaptisch ausgelöster Potenziale war bei submaximaler Stimulation, nicht aber bei supramaximaler Stimulation nachweisbar (Roth, 1993). In den restlichen Fällen ließ sich die myoaxonal-ephaptische Reizantwort durch Doppelstimuli weder auslöschen noch konstant verdoppeln (Roth, 1993), so dass Axonreflexe und auch ektone axonale Nachentladungen kaum als Ursache in Frage kamen.

Bei Katzen ließen sich Aktionspotenziale von stimulierten motorischen Vorderwurzelaxonen im Bereich der komprimierten gemeinsamen Nervenwurzel gelegentlich auf sensible Axone übertragen und in der Hinterwurzel registrieren (Granit et al., 1944). Der umgekehrte Fall einer Erregung motorischer Axone durch sensible Fasern wurde demgegenüber nicht beobachtet (Granit et al., 1944). Ephaptische Phänomene werden zur Deutung blitzartiger Schmerzen im Rahmen der Trigeminusneuralgie herangezogen (Love und Coackham, 2002) sowie des Spasmus hemifazialis (Nielsen, 1985; Sanders, 1989).

#### 1.2.4 A-Wellen bei neuromuskulären Erkrankungen

Es sind verschiedene Arbeiten zum Auftreten von A-Wellen bei neuromuskulären Erkrankungen veröffentlicht worden (Roth, 1985; Raudino, 1989; Bischoff et al., 1996; Kornhuber et al., 1999; Kostadinova 1999; Christova et al., 1999; Rowin und Meriggioli, 2000). A-Wellen wurden bei Polyneuropathien gehäuft gefunden, und zwar bei 52 % (Roth, 1985) bzw. 65 % der Patienten (Bischoff et al., 1996). Bei Patienten mit demyelinisierenden Polyneuropathien waren A-Wellen in 67 % vorhanden gegenüber 11,5 % bei axonalen Polyneuropathien (Rowin und Meriggioli, 2000). Aus diesem Befund wurde geschlossen, dass Demyelinisierung die wesentliche Bedingung für das Auftreten von A-Wellen ist (Roth, 1985; Bischoff et al., 1996; Rowin und Meriggioli, 2000).

Bei Patienten mit Radikulopathien schwankten die Angaben für das Auftreten von A-Wellen zwischen 3,6 % (Rowin und Meriggioli, 2000), 27 % (Roth, 1985) und 48 % (Bischoff et al., 1996). Bei Patienten mit Myopathien fanden sich keine A-Wellen (Bischoff et al., 1996; Rowin und Meriggioli, 2000). Bei sonst normalen Befunden traten A-Wellen mit einer Häufigkeit zwischen 0,7 % (Rowin und Meriggioli, 2000) und 5,1 % auf (Bischoff et al., 1996).

Tatsächlich hing die Häufigkeit, mit der A-Wellen bei Neuropathien beobachtet wurden vom untersuchten Nerven bzw. vom abgeleiteten Muskel ab (Bischoff et al., 1996; Kornhuber et al., 1999; Rowin und Meriggioli, 2000; Puksa et al., 2002). Da bis auf wenige Ausnahmen (Kornhuber et al., 1999; Puksa et al., 2002) in keiner der genannten

Arbeiten das Auftreten von A-Wellen nach den untersuchten Nerven aufgeschlüsselt wurde, sind die Angaben verschiedener Arbeitsgruppen kaum vergleichbar.

Ferner wurde abgesehen von 2 Studien (Kornhuber et al., 1999; Puksa et al., 2002) in keiner Untersuchung berücksichtigt, wie viele A-Wellen in der einzelnen F-Wellenableitung auftraten. Dies erschwert die Interpretation der Ergebnisse und auch den Vergleich der Daten zwischen den verschiedenen Studien zusätzlich.

### 1.2.5 Experimentell hervorgerufene A-Wellen

A-Wellen wurden verschiedentlich experimentell hervorgerufen durch Ischämie (Kugelberg, 1946), Druck (Howe et al., 1976; Kornhuber et al., 1997), tetanische Reizung (Bostock und Bergmans, 1994) oder Pharmaka (Riker et al., 1957; Baker und Bostock, 1992). Bei der überwiegenden Zahl der experimentell evozierten A-Wellen handelte es sich um ektone Nachentladungen am selben Axon.

Bei Nagetieren wurden periphere Nerven einer anhaltenden experimentellen Traumatisierung ausgesetzt (Howe et al., 1976). Dabei fanden sich „Reflexionen“ von Impulsen am selben Axon in 5 % rein sensibler Nervenfasern. Bei einem gemischten Nerven mit sensiblen und motorischen Axonen (N. ischiadicus) wurden solche Pseudoreflexe nur gelegentlich und nur bei einer höheren Reizfrequenz beobachtet (Howe et al., 1976).

Die Wirkung von lokalem Druck auf den N. peronäus am Fibulaköpfchen auf die Auslösbarkeit von A-Wellen wurde bei gesunden Probanden nach Stimulation des N. peronäus studiert (Kornhuber et al., 1997). Nach Lösen des Druckes ließen sich in einigen Fällen vorübergehend multiple A-Wellen auslösen (Abb. 6). Diese A-Wellen wurden durch höherfrequente Stimuli (ab 5 Hz) eliminiert. Einzelne A-Wellen wurden durch Doppelstimuli ausgelöscht, andere waren bei Einzelstimuli nicht vorhanden und erst mit Doppelstimuli auslösbar (Abb. 7). Bei gleichzeitiger Aufzeichnung mit Oberflächen- und intramuskulären Nadelelektroden zeigte sich, dass A-Wellen von verschiedenen motorischen Einheiten generiert wurden, die teilweise repetitiv entluden (Abb. 7). Insgesamt waren alle elektrophysiologischen Befunde gut vereinbar mit der Annahme, dass es sich um ektone axonale Nachentladungen handelte.

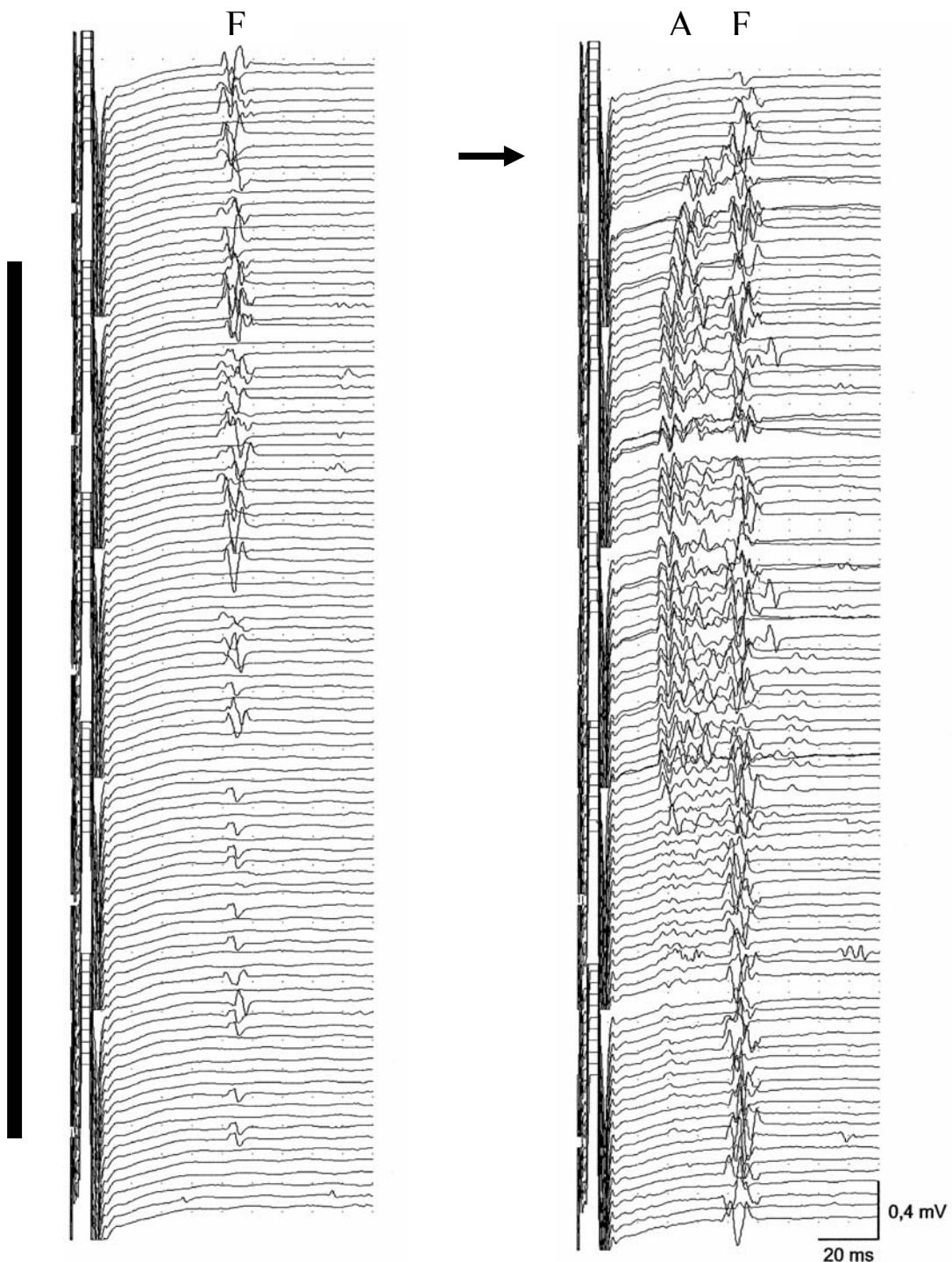


Abbildung 6. Druckinduzierte A-Wellen. Stimulation des N. peronäus vor (oben links), während (schwarzer Balken) und nach (unten links und rechte Seite) Kompression des Nerven unterhalb des Fibulaköpfchens. Ableitung über dem M. extensor digitorum brevis mit Oberflächenelektroden nach supramaximaler Stimulation des Nerven oberhalb des Sprunggelenks mit einer Reizfrequenz von 0,2 bis 0,5 Hz. Nachfolgende Spuren sind untereinander angeordnet. Während der Kompression geht die Persistenz der F-Wellen zurück. Nach Lösen der Kompression zeigen sich multiple A-Wellen (A; ab dem Pfeil), deren Latenzen teils bis über die F-Welle (F) hinausgehen. Die Auslösbarkeit der A-Wellen sistiert allmählich (M. Kornhuber et al., 1997).

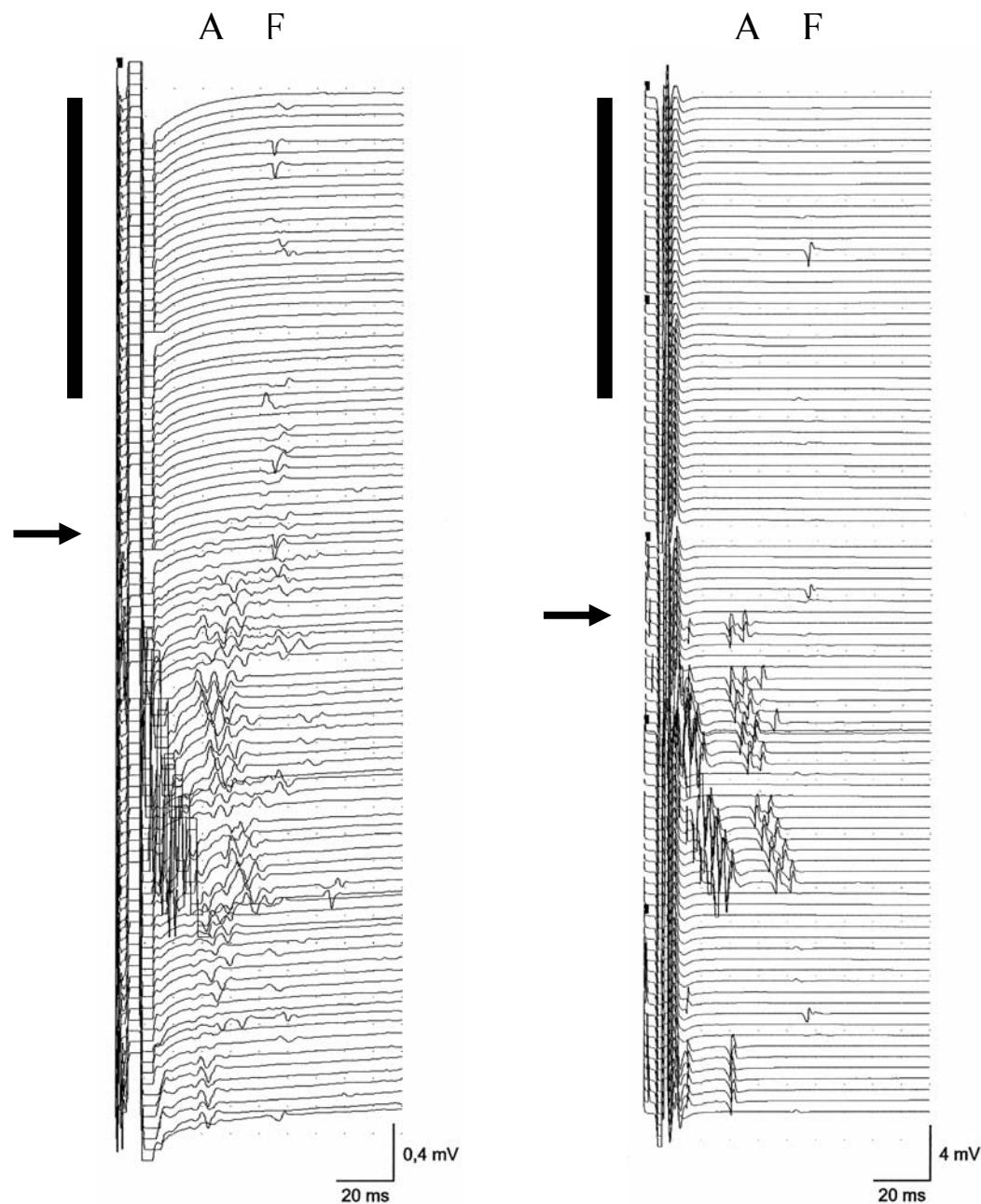


Abbildung 7. Druckinduzierte A-Wellen. Simultane Oberflächen- (links) und Nadelableitung (rechts) des M. extensor digitorum brevis nach supramaximaler Stimulation. Nach Lösen der Kompression über dem Fibulaköpfchen (unteres Balkenende) traten A-Wellen auf (A; Pfeil). Die A-Wellen in der Oberflächenableitung wurden von verschiedenen motorischen Einheiten generiert. Die mit der Nadelelektrode registrierte A-Welle stammte von einer einzelnen motorischen Einheit und ließ sich mit Doppelstimuli nicht aber mit Einzelstimuli darstellen (Pfeil, rechte Spalte), und zwar mit repetitiven Entladungen (je 2 oder 3 Aktionspotenziale). Auch mit zunehmendem Interstimulus-Intervall von bis zu 20 ms blieb die A-Welle auslösbar. Im unteren Bereich zeigte sich auf jeden Doppelstimulus nur noch ein einzelnes Aktionspotenzial als Ausdruck der nachlassenden Übererregbarkeit des entsprechenden Axons (M. Kornhuber et al., 1997; Hofmann, 1999).

## 2 ZIELSTELLUNG

Bislang gibt es nahezu keine Untersuchung darüber, mit welcher Häufigkeit A-Wellen bei verschiedenen Erkrankungen des peripheren Nervensystems an bestimmten Nerven zu erwarten sind. Ferner gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, wie A-Wellen in routinemäßig durchgeführten F-Wellenuntersuchungen zu bewerten sind. Als relativ sicher kann lediglich gelten, dass A-Wellen bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom an den Beinerven gehäuft auftreten (Kornhuber et al., 1999; Rowin und Meriggioli, 2000). Aus diesen Gründen wurden A-Wellen zum Gegenstand der vorliegenden Untersuchung gemacht. Der N. tibialis wurde herangezogen, weil an diesem Nerven A-Wellen häufiger auftraten als an anderen Nerven (Bischoff et al., 1996; Kornhuber et al., 1999; Rowin und Meriggioli, 2000; Puksa et al., 2002), sodass genügend Ereignisse für statistische Zwecke zu erwarten waren.

Es wurde folgenden Fragen nachgegangen:

- 1) Mit welcher Häufigkeit werden A-Wellen bei routinemäßigen F-Wellenuntersuchungen des N. tibialis bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollpatienten beobachtet?
- 2) Lassen sich A-Wellen bei bestimmten Erkrankungen diagnostisch nutzen?
- 3) Ab welcher Zahl sind A-Wellen am einzelnen Patienten als krankhaft zu werten?
- 4) Lassen sich aus den Ergebnissen Rückschlüsse auf (a) die Pathogenese der A-Wellen bzw. (b) die Pathogenese der Erkrankung ziehen?
- 5) Gibt es physiologische (von Krankheit unabhängige) Einflüsse auf die Auslösbarkeit von A-Wellen?

### 3 PATIENTEN UND METHODEN

#### 3.1 Patienten

Alle routinemäßig in den Jahren 2001 bis einschließlich 2003 durchgeführten elektro-neurographischen Registrierungen des N. tibialis einschließlich F-Wellenuntersuchungen bei Patienten der Abteilung für klinische Elektrophysiologie der Neurologischen Universitätsklinik Halle/Saale wurden in die Untersuchung einbezogen. Bei Mehrfachuntersuchung eines Patienten kamen nur die Befunde der erstmaligen Untersuchung zur Auswertung. Die F-Wellenkurven wurden auf das Vorhandensein von A-Wellen durchgesehen. Ausgeschlossen wurden 13 Registrierungen, bei denen die F-Wellen aufgrund willkürlicher Muskelanspannung nicht auswertbar waren. Es wurden insgesamt 1425 Nerven bei 783 Patienten eingeschlossen. Folgende Messwerte wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Version 2002) aufgelistet: (1) Patient, (2) Alter zum Untersuchungszeitpunkt, (3) Geschlecht, (4) Hauttemperatur im Bereich über dem untersuchten Nerven, (5) Seite, (6) Amplitude des motorischen Summenaktionspotenzials bei distaler Stimulation, (7) NLG im Abschnitt zwischen den Stimulationsorten in der Kniekehle und am Innenknöchel, (8) F-NLG (berechnet aus dem Verhältnis der zweifachen Strecke vom malleolus medialis zum Bauchnabel + 10 cm, was annähernd der Distanz zum Rückenmark und zurück entspricht, und der F-Wellenlatenz abzüglich der Latenz der M-Antwort; als Entstehungszeit der F-Welle an der Vorderhornzelle wurden 2 ms angenommen), (9) Anzahl der A-Wellen.

In Tabelle 1 sind die untersuchten Diagnosegruppen mit der jeweiligen Zahl der untersuchten Patienten mit Alter und Geschlecht aufgeführt. Dabei wurden die Gruppen unter übergeordneten pathophysiologischen Gesichtspunkten geordnet. Die folgenden Patientengruppen wurden von der statistischen Analyse ausgenommen, weil dafür nicht genügend Patienten verfügbar waren (Anzahl der Patienten; Anzahl der untersuchten Nerven): Aplasiesyndrome motorischer Nervenzellen (4; 7), Spinale Muskelatrophie (4; 7), Post-Polio-Syndrom (3; 6), Strahlen-Neuropathien (3; 6), Multiple benigne Lipomatose (2; 3), Neuromyotonie (1; 2), Myasthenia gravis (2; 4), Hirninfarkt (2; 4).

Die folgenden Patientengruppen wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht:

Patienten mit normalen elektroneurographischen Befunden: Es handelte sich um 128 Patienten (237 Nerven), bei denen sich unter Berücksichtigung aller klinischen und paraklinischen Befunde kein Anhalt für eine neuromuskuläre Erkrankung ergab. Von diesen gaben 44 Patienten (81 Nerven) keine neuromuskulären Symptome an. 19 Patienten (37 Nerven) wurden wegen Lumbalgien untersucht, 25 (47 Nerven) wegen Myalgien, und 40 Patienten (72 Nerven) stellten sich mit sensiblen Reizerscheinungen vor.

Immun-Polyneuropathien: (1) GBS: Alle Patienten hatten innerhalb von Tagen aufsteigende, schlaffe, beinbetonte Paresen entwickelt sowie eine Areflexie. Alle Patienten wurden binnen 14 Tagen nach Symptombeginn elektroneurographisch untersucht. (2) CIDP, MMN: Es wurden 14 Nerven von 8 Patienten mit CIDP untersucht sowie 13 Nerven von 7 Patienten mit MMN. Bei allen Patienten bestanden progrediente Symptome seit mehr als 4 Monaten. (3) MFS: Patienten mit Miller-Fisher-Syndrom hatten einen ähnlich akuten Beginn wie die Patienten mit GBS. Neben Areflexie und Gangataxie standen Hirnnervensymptome (Ophthalmoplegie, bilaterale Fazialisparese etc.) im Vordergrund (Miller-Fisher, 1957). Bei den 3 Patienten wurden GQ1b-Antikörper serologisch bestimmt. In allen 3 Fällen waren diese mit erhöhtem Titer nachweisbar. (4) Sekundär entzündliche PNP: Es handelte sich um 3 Patienten mit Vaskulitis-assozierter PNP (davon 1 Panarteriitis nodosa und 2 unklassifiziert), 3 Patienten mit Kollagenosen (1 systemischer Lupus erythematoses, 1 Overlap-Syndrom, 1 unklassifiziert). Die anderen Patienten teilten sich auf folgende Diagnosen auf: Neurosarkoidose (n = 1), Colitis ulcerosa (n = 1), Amyloidose bei Plasmozytom (n = 1), Gangliosid-Antikörper positive PNP assoziiert mit einer Leberzirrhose (n = 1).

Hereditäre Polyneuropathien: Es wurden 21 Nerven von 12 Patienten mit HMSN I untersucht, 11 Nerven von 7 Patienten mit HMSN II sowie je 2 Nerven von einem Patienten mit hereditärer sensibler und autonomer Neuropathie (HSAN) II und von einem Patienten mit M. Friedreich.

Metabolisch-toxische Polyneuropathien: Patienten wurden je nach Ursache der Polyneuropathie den Gruppen Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Chemotherapie bei maligner Erkrankung oder Funkkuläre Myelose zugeordnet. Patienten mit Polyneuropathie, bei denen eine eindeutige diagnostische Zuordnung zu einer dieser Gruppen nicht möglich war, wurden in einer eigenen Gruppe zusammengefasst („PNP, nicht näher bezeichnet“).

Tabelle 1. Patientencharakteristika. Anzahl, Alter (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und Zahl von Frauen und Männern sind aufgeschlüsselt. Abkürzungen: CIDP, chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; MMN, multifokale motorische Neuropathie; MFS, Miller-Fisher-Syndrom; PNP, Polyneuropathie; HMSN, hereditäre motorische und sensible Neuropathie; N., Nervus.

Diagnose-Gruppe	Patienten (n)	Alter	Geschlecht (Frauen/ Männer)
<b>Kontrollgruppen</b>			
Asymptomatische Patienten	44	45 $\pm$ 17	27/17
Lumbalgie	19	56 $\pm$ 10	10/ 9
Myalgie	25	42 $\pm$ 12	18/ 7
Reizerscheinungen, sensible	40	47 $\pm$ 15	21/19
<b>Immunpolyneuropathien</b>			
GBS; Guillain-Barré-Syndrom	10	36 $\pm$ 27	5/ 5
CIDP/MMN	15	56 $\pm$ 12	4/ 11
MFS; Miller-Fisher-Syndrom	6	51 $\pm$ 28	4/ 2
Sekundär entzündliche PNP	12	53 $\pm$ 17	4/ 8
<b>Hereditäre Polyneuropathien</b>			
HMSN Typ I, II u.a.	21	36 $\pm$ 17	10/11
<b>Metabolisch-toxische Polyneuropathien</b>			
PNP bei Diabetes	52	65 $\pm$ 12	23/29
PNP bei Alkoholabus	19	49 $\pm$ 10	2/17
PNP bei Chemotherapie maligner Erkrankungen	40	53 $\pm$ 16	16/24
PNP bei Vitamin-B12-Mangel	17	63 $\pm$ 18	8/ 9
PNP, nicht näher bezeichnet	91	60 $\pm$ 12	34/57
<b>Mechanische Nervenläsionen</b>			
Neuropathie des N. tibialis	22	50 $\pm$ 18	14/ 8
Neuropathie des N. peronäus	9	43 $\pm$ 21	5/ 4
Radikulopathie lumbosakral	50	53 $\pm$ 12	31/19
Spinalstenose lumbosakral	58	62 $\pm$ 12	21/37
Läsionen anderer Nerven	10	56 $\pm$ 14	7/ 3
<b>Neurodegenerative Erkrankungen</b>			
ALS; Amyotrophische Lateralsklerose	32	57 $\pm$ 12	9/ 23
Neurodegenerative Erkrankungen außer ALS	18	53 $\pm$ 18	9/ 9
<b>Muskelerkrankungen</b>			
Myopathie	36	45 $\pm$ 17	16/20
Myositis	13	60 $\pm$ 9	3/10
Myotonie	7	57 $\pm$ 17	4/ 3
<b>Verschiedene</b>			
Myalgie-Faszikulations-Krampus-Syndrom	12	41 $\pm$ 15	3/ 9
Critical-illness-Multisystemerkrankung	26	63 $\pm$ 15	11/15
Myelopathie	19	54 $\pm$ 15	6/ 13
Mitochondriopathie	10	47 $\pm$ 12	5/ 5
Mehrfacherkrankungen	29	51 $\pm$ 16	10/19
$\Sigma$	762		340/422
Mittelwert $\pm$ SD	26 $\pm$ 19	54 $\pm$ 16	12/15

Mechanische Nervenläsionen: Patienten, bei denen eine Nervenschädigung durch eine umschriebene Kompression oder Zerrung vorlag, wurden in folgende Gruppen eingeteilt: Neuropathie des Nervus tibialis, Neuropathie des N. peronäus, Radikulopathie lumbosakral, Spinalstenose lumbosakral. Patienten mit mechanisch bedingten Neuropathien, die sich nicht einer dieser Gruppen zuteilen ließen, wurden in einer eigenen Gruppe („Andere“) zusammengefasst (Läsionen des N. femoralis, N. cutaneus femoris lateralis, Nervenwurzelläsion L4 etc.). Um den Einfluss der Läsion auf die Auslösbarkeit von A-Wellen zu untersuchen, wurden innerhalb der genannten Gruppen lädierte Nerven mit Anteil an der Innervation der plantaren Muskulatur von Nerven ohne Anteil an der Innervation der plantaren Muskulatur getrennt und entsprechend 2 übergeordnete Gruppen gebildet. Lädierte Nerven oder Nervenwurzeln, die an der Innervation der abgeleiteten plantaren Muskulatur Anteil haben (N. tibialis, Nervenwurzeln L5 und S1) wurden in einer „Läsionsgruppe“ zusammengefasst. Bei Patienten mit lumbaler Spinalstenose wurden die Nerven beider Seiten herangezogen während bei Patienten mit einseitiger lumbosakraler Wurzelläsion und Neuropathie des N. tibialis nur jeweils die Messungen ipsilateral zur Läsion eingeschlossen wurden. Zum Vergleich wurde eine „Nicht-Läsionsgruppe“ gebildet, in die im letzteren Fall Nerven der Gegenseite eingeschlossen wurden. Zusätzlich wurden alle Nerven von Patienten herangezogen, bei denen der lädierte Nerv nicht an der Innervation der plantaren Muskulatur beteiligt war, also N. peronäus, Nervenwurzel L3, L4 und andere.

Neurodegenerative Erkrankungen: Neben einer Gruppe mit 32 ALS-Patienten wurde eine weitere Gruppe von 18 Patienten gebildet mit folgenden anderen neurodegenerativen Krankheiten: M. Parkinson (n = 3), Multisystematrophie (MSA; n = 3), progressive supranukleäre Blickparese (PSP; n = 1), M. Huntington (n = 1), senile Chorea (n = 1), autosomal-dominante zerebelläre Ataxie (ADCA; n = 4), idiopathische zerebelläre Ataxie (IDCA; n = 3), pyramidales Syndrom mit Dystonie unklarer Genese (n = 1), Ullrich-Turner-Syndrom (Chromosomenanomalie; n = 1).

Muskelerkrankungen: Die Gruppe der Myopathien umfasste folgende Erkrankungen: Glieder-gürteldystrophie-Syndrome (n = 6), fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD; n = 5), 3 mit verschiedenen metabolischen Myopathien, distale Myopathie (n = 2), Strukturmyopathie (n = 1) sowie nicht näher bestimmte Myopathie (n = 19). Zur Myositis-Gruppe zählten 11 Patienten mit Einschlusskörpermyositis und 2 mit Polymyositis. Die Myotonie-Gruppe umfasste die Curschmann-Steinert-Krankheit (n = 2), proximale myotone Myopathie (PROMM; n = 4) und Paramyotonie (n = 1).

**Verschiedene:** Unterschiedliche Diagnosegruppen wurden hier zusammengefasst: Myalgie-Faszikulations-Krampus-Syndrom, Critical Illness-Multisystemerkrankung, Myelopathien unterschiedlicher Genese, mitochondriale Systemerkrankungen (9 Patienten mit CPEO: chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie; 1 Patient mit MELAS-Syndrom: Myopathie-Enzephalopathie-Laktatazidose-Schlaganfall-Syndrom). Ferner wurde eine eigene Gruppe aus Patienten gebildet, die aufgrund von Mehrfacherkrankungen nicht einer bestimmten Diagnosegruppe zugeordnet werden konnte.

## 3.2 Elektroneurographie

### 3.2.1 Elektroneurographie bei routinemäßig untersuchten Patienten

Die elektroneurographischen Untersuchungen wurden unter steter Anleitung des Autors durch die medizinisch-technischen Assistentinnen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Halle-Wittenberg unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Alle verwendeten Materialien und Geräte wurden von der Firma Viasys, Höchberg, Deutschland erworben. Die Ableit-Elektroden (Nr. 892066) wurden mit einer leitfähigkeitsverstärkenden Elektroden-Creme (Nr. 892800) versehen und mit Pflaster über der Mitte des Muskelbauches der plantaren Fußmuskulatur (sog. „aktive“ Elektrode) bzw. über dem seitlichen Großzehenballen befestigt und über ein abgeschirmtes Kabel (Nr. 892095) mit dem Vorverstärker des Elektroneurographie-Gerätes (Typ Multiliner oder Typ Duoliner) verbunden. Als Referenzelektrode diente eine mit Leitungswasser befeuchtete Ringelektrode (Nr. 892130), die über ein dafür vorgesehenes Kabel (Nr. 892133) ebenfalls an den Vorverstärker angeschlossen wurde. Die Stimulation erfolgte mit 0,2 ms breiten Rechteckstrompulsen, in der Regel bis etwa 50 mA, selten bis 100 mA supramaximal (s.o.) über eine Nervenreizelektrode (Nr. 892070) mit befeuchteten Filzeinlagen (Nr. 892015). In seltenen Fällen (Adipositas, Neuropathie etc.) war es nötig, den Reiz zu verbreitern (teils bis 1 ms), um in der Kniekehle eine supramaximale Stimulation zu gewährleisten. Die elektroneurographische Registrierung wurde bei einer Verstärkung von 4 bis 10 mV pro Bildschirmteilung vorgenommen, in Fällen mit geringer Amplitude der M-Antwort mit entsprechend höherer Verstärkung, also bei bis zu 0,1 mV pro Bildschirmteilung. Die zeitliche Auflösung betrug bei fraktionierter Untersuchung distaler Nervenabschnitte 5 ms

pro Bildschirmteilung, bei F-Wellenableitungen 10 ms pro Bildschirmteilung. Filtereinstellungen 2 Hz bis 10 kHz. Abtastrate > 5000 Hz. Für die F-Wellen-Analyse wurden jeweils 10 Kurven aufgezeichnet. Aus der minimalen F-Wellen-Latenz minus M-Antwort-Latenz und der doppelten Strecke von der Stimulus-Kathode (Kathode proximal der Anode gesetzt) bis zum Bauchnabel + 10 cm wurde eine minimale F-Wellen-Nervenleitgeschwindigkeit (F-NLG) bestimmt (vgl. Abb. 2).

In den F-Wellenableitungen wurde nach A-Wellen geforscht. Als A-Welle wurden Reizantworten akzeptiert, die eine Persistenz von mindestens 30 % aufwiesen und eine hohe Konstanz in Konfiguration und Latenz (Latenzvariabilität bis max. 4 ms).

Bei jeder elektrophysiologischen Untersuchung wurde die Temperatur der Haut in unmittelbarer Nähe zum distalen Stimulationsort des Nerven mit einem für diesen Zweck vorgesehenen Thermometer erfasst (Nr. 220830). Die Auflösung der Temperaturmessung lag bei 0,1 °C.

Distanzen wurden mit einem Maßband (Firma Viasys, Höchberg, Deutschland) bestimmt.

### 3.2.2 F-Wellenableitungen mit Einzel- und Doppelstimuli

A-Wellen lassen sich durch die Untersuchung mit Einfach- und Doppelstimuli in ektone Nachentladungen am selben Axon (Auslöschung durch zweiten Stimulus) bzw. in Axonreflexe oder Satellitenpotenziale der M-Antwort (Duplikation der A-Welle durch zweiten Stimulus) einteilen (siehe 1.2.1 und 1.2.2). Bei zurückliegenden Untersuchungen von A-Wellen bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom war aufgefallen, dass entgegen den Erwartungen ektone Nachentladungen durch einen zweiten Stimulus nicht nur ausgelöscht wurden sondern auch neu auftraten (Kornhuber et al., 1999). In ähnlicher Weise hatten Untersuchungen mit experimentell durch Druck erzeugten A-Wellen ergeben, dass Doppelstimuli u.a. zur Entstehung neuer A-Wellen führten (Abb. 7; M. Kornhuber et al., 1997). Aufgrund dieser Erfahrungen wurden im Zeitraum von Juli 2002 bis April 2003 bei 46 Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen unabhängig vom Vorhandensein von A-Wellen in derselben Sitzung F-

Wellenuntersuchungen des N. tibialis mit Einfachstimuli und mit Doppelstimuli durchgeführt (vgl. 4.3). Die Bedingungen für die Einfachstimuli waren identisch zu den oben beschriebenen. Doppelstimuli bestanden wie Einfachstimuli aus Rechteckstrompulsen von 0,2 ms Dauer und wurden nach einem Intervall von 5 ms nach dem ersten Reiz ausgelöst. Das Interstimulusintervall war genügend breit, sodass die beiden aufeinanderfolgenden Summenaktionspotenziale supramaximal stimuliert waren.

Die Stichprobe setzte sich aus Patienten mit folgenden Diagnosen zusammen: multifokale motorische Neuropathie mit persistierenden Leitungsblöcken (MMN; n = 4), chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP; n = 2), mechanisch bedingte Neuropathien (n = 4), verschiedene Polyneuropathien (einschließlich je 1 Patient mit HMSN I bzw. II (n = 13), verschiedene neurodegenerative Erkrankungen einschließlich 2 Patienten mit ALS (n = 5) sowie unterschiedliche andere (n = 18). Bei 3 weiteren Patienten mit GBS und multiplen A-Wellen war ebenfalls eine Untersuchung mit Einzel- und Doppelstimuli durchgeführt worden. Die Ergebnisse bei diesen Patienten wurden gesondert betrachtet, um den multiplen A-Wellen beim GBS nicht ein zu großes Gewicht gegenüber den A-Wellen bei anderen Erkrankungen beizumessen.

### 3.3 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm Statistica (Version 4.5, StatSoft, 1993) durchgeführt.

Vorrangiges Ziel war die Frage, ob sich das Vorkommen von A-Wellen bei Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen von dem der Kontrollgruppe unterscheidet. A-Wellen treten in ganzen Zahlen auf (diskrete, nicht-kontinuierliche Daten). Aus diesem Grund können sog. parametrische Tests (ANOVA, t-Test) nicht eingesetzt werden. Der Vergleich von A-Wellen bei mehreren Patientengruppen wurde mit dem Kruskall-Wallis-Test vorgenommen. Dieser Test dient der Varianzanalyse nicht-parametrischer Daten. Eigentlich werden stetige Daten vorausgesetzt. Die Anwendung auf diskrete Daten wie im vorliegenden Fall wird jedoch für vertretbar gehalten (Hüsler und Zimmermann, 1993). Auch andere Autoren haben den Kruskall-

Wallis-Test für die Analyse von A-Wellen-Daten eingesetzt (Puksa et al., 2002). Im verwendeten Programm wurde automatisch eine Korrektur für Werte gleichen Ranges (Bindungen) vorgenommen. Für die post-hoc-Analyse wurde wegen ungleicher Verteilungsformen und Stichprobenumfänge der Median-Test herangezogen (Sachs, 1988, S. 70). Der Test wurde jeweils anhand von 2 Stichproben durchgeführt und zur Absicherung nach Bonferroni korrigiert (Sachs, 1988, S. 186). Andere Tests kamen wegen der unterschiedlichen Verteilungsformen bzw. wegen der unterschiedlichen Stichprobenumfänge kaum in Betracht.

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde der N. tibialis beidseits untersucht. Es kann nicht a priori angenommen werden, dass die beiden Werte für einen Parameter bei einem Patienten unabhängig voneinander sind. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse, die bei der Analyse der Nerven gewonnen wurden überprüft, indem für jeden Patienten nur ein Wert herangezogen wurde. Wenn beide Nerven gemessen worden waren, wurde der Mittelwert gebildet, im anderen Falle wurde der Wert des einen untersuchten Nerven verwendet. Die Ergebnisse bestätigten die zuvor erhaltenen Ergebnisse mit dem Unterschied, dass aufgrund der kleineren Zahl an Messwerten das Signifikanzniveau niedriger war. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt.

Für die Auswertung von A-Wellen bei mechanisch bedingten Nervenläsionen spielten folgende Überlegungen eine Rolle: (1) Ist der lädierte Nerv an der Innervation der abgeleiteten plantaren Muskulatur beteiligt oder nicht? (2) Erfolgte die Schädigung einseitig oder beidseitig? Entsprechend diesen beiden Kriterien wurden die Nerven von Patienten mit mechanisch bedingter Nervenläsion einer Läsionsgruppe und einer Nicht-Läsionsgruppe zugeordnet. Wenn eine beidseitige Läsion anzunehmen war (lumbale Spinalkanalstenose) wurden die Werte beider Seiten der Läsionsgruppe zugeordnet. Wenn der lädierte Nerv keinen Anteil an der Innervation der plantaren Muskulatur hatte (N. peronäus, Läsion außerhalb des N. ischiadicus) wurden die Werte beider Seiten der Nicht-Läsionsgruppe zugeordnet. Dieses Prozedere hat unterschiedliche Stichprobenumfänge der Läsionsgruppe und der Nicht-Läsionsgruppe zur Folge. Für die statistische Analyse wurde der Median-Test herangezogen. Bei einer Untergruppe von Patienten mit einseitiger mechanisch bedingter Läsion mit Anteil an der Innervation der plantaren

Muskulatur (lumbosakrale Radikulopathie, Läsion des N. tibialis) wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben eingesetzt.

Daten zu Alter, Hauttemperatur, M-Antwortamplitude, NLG und F-NLG waren erhöhten worden, weil bekannt ist, dass die elektroneurographischen Werte von Alter und Hauttemperatur beeinflusst werden. Aus diesem Grunde lag es nahe zu untersuchen, ob solche Abhängigkeiten auch für A-Wellen bestehen. Die Werte waren parametrisch-kontinuierlich (Alter, Hauttemperatur, M-Antwortamplitude, NLG, F-NLG). Da einige Fallgruppen weniger als 30 Werte aufwiesen, wurde für den Vergleich mehrerer Gruppen wie oben der Kruskall-Wallis-Test eingesetzt. Für die post-hoc-Analyse wurde aus dem gleichen Grund der U-Test nach Mann-Whitney dem t-Test für unverbundene Stichproben vorgezogen. Um den Einfluss der verschiedenen Parameter auf das Auftreten von A-Wellen zu studieren, wurde als nicht-parametrischer Test Goodman-Kruskals Gamma eingesetzt. Gamma ist äquivalent zu Kendalls Tau, berücksichtigt aber zusätzlich Bindungen. Solche Werte gleichen Ranges lagen vielfach vor und konnten nicht vernachlässigt werden.

## 4 ERGEBNISSE

Ergebnisse für die A-Wellen in den verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Mittelwerte und Standardabweichung der elektroneurographischen Parameter sind in Tabelle 3 angegeben. Die statistische Analyse erfolgte iterativ unter pathophysiologischen Gesichtspunkten: Mit dem Kruskall-Wallis-Test wurde untersucht, ob sich das Vorkommen von A-Wellen zwischen verwandten Symptomen oder Erkrankungen unterschied, um ggf. Patienten mit ähnlichen Symptomen oder Erkrankungen in einer größeren Gruppe zusammenzufassen. Innerhalb der verschiedenen Patientengruppen, also der mit normalen elektroneurographischen Befunden, der mit metabolisch-toxischen Polyneuropathien, der mit neurodegenerativen Erkrankungen und der mit Myopathien, wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Ebenso hatte bei mechanisch bedingten Läsionen innerhalb der Läsionsgruppen (vgl. 3.3) der Ort der Läsion (Nerv, Neuroforamen, proximale Nervenwurzel) keinen signifikanten Einfluss auf das Vorkommen von A-Wellen. Für die statistische Analyse wurden daher entsprechend große Gruppen gebildet: Kontrollgruppe, mechanisch bedingte Neuropathien, metabolisch-toxische Polyneuropathien, neurodegenerative Krankheiten und Myopathien. Demgegenüber war das Vorkommen von A-Wellen bei den 4 Gruppen entzündlicher Polyneuropathien signifikant verschieden ( $p < 0,0001$ ), so dass diese Erkrankungen nicht in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst werden konnten. In Tabelle 4 sind die Patientencharakteristika für die gewonnenen übergeordneten Patientengruppen aufgelistet. Tabelle 5 veranschaulicht die A-Wellenbefunde dieser Gruppen. Es wurden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede für das Auftreten von A-Wellen gefunden. Die Persistenz der A-Wellen, die definitionsgemäß Werte zwischen 3 und 10 von 10 (also 30 bis 100 %) einnehmen konnte, zeigte keine Unterschiede zwischen den Kontrollpatienten und den verschiedenen Patientengruppen. Die Persistenz der A-Wellen in der gesamten Stichprobe lag bei  $66 \pm 26\%$ . Ein Beispiel für A-Wellen mit unterschiedlicher Persistenz ist in Abb. 13c gegeben.

Tabelle 2. Deskriptive statistische Befunde. Mittelwerte (x) der einzelnen Parameter und Anzahl (n) der Messwerte wurden für die erhobenen Parameter aus jeder Patientengruppe aufgelistet. \* p < 0,05; \*\* p < 0,005; \*\*\* p < 0,0005 (jeweils mit Bonferroni-Korrektur). Für Vergleiche von A-Wellen wurde der Median-Test eingesetzt; für M-Antwort, NLG, Alter und Hauttemperatur der U-Test; #, keine Werte. My-Fa-Kra-Syndrom: Myalgie-Faszikulations-Krampus-Syndrom.

Gruppe	A-Wellen		M-Antwort		NLG		F-NLG		Alter		Hauttemperatur	
	X ± SD	N	X ± SD	N	X ± SD	n	X ± SD	N	X ± SD	N	X ± SD	n
<b>Asymptomatische Pat.</b>	0,2 ± 0,4	81	25,3 ± 8,7	81	49,5 ± 4,6	81	49,2 ± 3,8	81	45,1 ± 16,8	81	30,5 ± 1,4	81
<b>Lumbalgie</b>	0,4 ± 0,7	37	18,8 ± 5,5	37	48,3 ± 3,6	37	46,9 ± 3,9	37	55,9 ± 10,1	37	30,7 ± 1,1	37
<b>Myalgien</b>	0,4 ± 0,8	47	22,3 ± 7,9	47	50,4 ± 5,3	47	49,8 ± 4,5	47	41,4 ± 12,4	47	30,4 ± 1,2	47
<b>Sens. Reizersch.</b>	0,6 ± 0,9	75	22,8 ± 6,9	75	49,5 ± 4,2	75	48,4 ± 3,8	75	45,6 ± 15,2	75	30,3 ± 1,4	75
<b>GBS</b>	6,8 ± 3,5	17	3,6 ± 4,5	17	34,4 ± 11,3	15	#		39,2 ± 25,8	17	30,9 ± 2,3	15
<b>CIDP/MMN</b>	3,0 ± 2,1	27	6,1 ± 4,5	27	41,6 ± 7,2	27	41,2 ± 4,3	17	57,4 ± 11,1	27	31,0 ± 0,9	27
<b>MFS</b>	0,25 ± 0,7	8	22,2 ± 15,0	8	48,9 ± 5,5	8	46,0 ± 4,1	7	42,4 ± 29,2	8	32,2 ± 1,7	8
<b>Sekundär entzündl. PNP</b>	1,35 ± 1,6	20	12,6 ± 9,4	20	42,9 ± 5,1	20	43,7 ± 3,0	20	51,1 ± 17,1	20	30,8 ± 1,3	20
<b>HMSN</b>	0,9 ± 1,3	36	5,5 ± 4,7	36	34,8 ± 10,9	36	39,2 ± 8,6	27	38,5 ± 16,4	36	30,1 ± 1,2	36
<b>PNP/Diabetes mellitus</b>	1,0 ± 1,2	98	9,9 ± 5,8	98	42,8 ± 6,0	98	42,8 ± 4,5	91	64,2 ± 11,5	98	30,7 ± 1,3	99
<b>Alkoholtoxische PNP</b>	0,5 ± 0,8	36	15,5 ± 8,1	36	45,3 ± 5,0	35	44,8 ± 4,7	35	49,2 ± 9,5	36	30,5 ± 1,1	36
<b>PNP/ Chemotherapie</b>	0,9 ± 1,2	71	12,6 ± 8,4	71	44,3 ± 5,8	71	43,3 ± 5,5	68	54,3 ± 14,6	71	30,6 ± 1,3	71
<b>PNP/ Vit.B12-Mangel</b>	0,7 ± 1,0	29	9,7 ± 9,9	29	41,7 ± 7,4	29	42,7 ± 4,3	23	61,9 ± 18,3	29	30,2 ± 1,3	29
<b>PNP, nnB</b>	0,9 ± 1,0	164	10,9 ± 7,7	164	44,3 ± 6,7	164	44,4 ± 4,7	139	60,3 ± 12,6	164	30,6 ± 1,3	164
<b>N. tib</b>	1,2 ± 1,5	42	14,5 ± 8,7	42	46,5 ± 6,3	42	46,5 ± 4,7	38	49,9 ± 17,5	42	30,7 ± 1,4	42
<b>N. per</b>	0,7 ± 0,9	18	19,9 ± 6,8	18	48,5 ± 6,1	18	49,2 ± 4,6	18	42,7 ± 20,4	18	30,5 ± 1,5	18
<b>L5/S1-Radikulopathie</b>	1,1 ± 1,4	94	16,7 ± 8,2	93	46,8 ± 5,7	93	46,0 ± 4,7	91	52,2 ± 11,7	94	30,3 ± 1,2	93
<b>Spinale Stenose</b>	2,2 ± 1,7	111	10,6 ± 7,7	111	44,1 ± 5,6	111	43,4 ± 4,7	92	61,7 ± 11,7	111	30,3 ± 1,2	111
<b>Mononeur. ohne per/tib</b>	0,1 ± 0,3	17	23,0 ± 10,5	17	49,9 ± 4,3	17	50,0 ± 3,3	17	57,1 ± 13,2	17	29,6 ± 0,8	17
<b>ALS</b>	0,9 ± 1,0	62	9,2 ± 7,5	62	45,3 ± 4,6	62	44,3 ± 4,4	49	56,9 ± 11,5	62	29,8 ± 1,6	62
<b>Neurodeg.</b>	1,1 ± 1,3	34	16,5 ± 8,9	34	45,9 ± 6,1	34	45,3 ± 5,3	34	52,9 ± 18,1	34	30,1 ± 1,1	34
<b>Myopathie</b>	0,4 ± 0,6	67	16,3 ± 8,3	67	48,1 ± 4,6	67	48,1 ± 3,7	65	45,4 ± 15,5	67	30,1 ± 1,4	67
<b>Myositis</b>	0,5 ± 0,6	25	9,4 ± 6,5	25	45,3 ± 4,4	25	43,3 ± 4,3	20	62,6 ± 8,5	25	30,1 ± 1,5	25
<b>Myotonie</b>	0,6 ± 1,2	11	13,2 ± 8,4	11	45,9 ± 6,2	11	43,5 ± 5,6	10	54,5 ± 17,9	11	30,4 ± 1,6	11
<b>CIM</b>	0,9 ± 1,1	31	7,8 ± 4,9	31	46,4 ± 5,1	31	40,6 ± 5,2	24	64,1 ± 14,4	31	32,1 ± 1,2	31
<b>My-Fa-Kra-Syndrom</b>	0,9 ± 1,2	21	22,4 ± 9,0	21	48,1 ± 4,9	21	48,5 ± 5,3	21	40,9 ± 14,8	21	30,9 ± 1,0	21
<b>Myelopathie</b>	0,3 ± 0,7	35	16,3 ± 7,8	35	47,1 ± 5,5	35	46,8 ± 4,5	35	54,7 ± 14,1	35	30,9 ± 1,3	35
<b>Mitochondriopathie</b>	0,7 ± 1,1	18	23,4 ± 7,6	18	46,2 ± 4,8	18	46,3 ± 3,7	18	47,2 ± 12,4	18	29,8 ± 1,0	18
<b>Verschiedene</b>	1,0 ± 1,3	57	17,5 ± 9,8	57	45,3 ± 4,5	57	45,3 ± 4,7	57	50,5 ± 16,0	57	30,8 ± 1,3	57

Tabelle 3. A-Wellencharakteristika am N. tibialis. Übersicht über die Anzahl der A-Wellen am N. tibialis. Für die Ausführung der Abkürzungen siehe Tabelle 1.

Diagnose-Gruppe	Patienten [n]	Patienten mit A-Wellen [n], [%]	Nerven [n]	Nerven mit A-Wellen [%]	Nerven mit 0 A-Wellen [n], ([%])	Nerven mit 1 A-Welle [n], ([%])	2 A-Wellen [n], ([%])	> 2 A-Wellen [n], ([%])
<b>Kontrollgruppe</b>								
Asympt. Patienten	44	12 (27)	81	20	65 (80)	15 (18,5)	1 (1)	0 (0)
Lumbalgie	19	7 (37)	37	27	27 (73)	7 (19)	2 (5)	1 (3)
Myalgie	25	7 (28)	47	23	36 (77)	7 (15)	2 (4)	2 (4)
Reizersch., sensible	40	19 (48)	72	39	44 (61)	17 (24)	8 (11)	3 (4)
<b>Immunpolyneuropathien</b>								
GBS	10	9 (90)	17	94	1 (6)	0 (0)	1 (6)	15 (88)
CIDP/MMN	15	14 (93)	27	93	2 (7)	5 (18,5)	5 (18,5)	15 (56)
MFS	6	1 (17)	8	13	7 (88)	0 (0)	1 (12)	0 (0)
Sek. entzündl. PNP	12	9 (75)	20	55	9 (45)	2 (10)	6 (30)	3 (15)
<b>Hereditäre Polyneuropathien</b>								
HMSN Typ I,II u.a.	21	12 (57)	36	39	22 (61)	5 (14)	1 (3)	8 (22)
<b>Metabolisch-toxische Polyneuropathien</b>								
PNP bei Diabetes	52	35 (67)	98	52	47 (48)	21 (21)	17 (17)	13 (13)
PNP, Alkoholabus.	19	9 (47)	36	36	23 (64)	9 (25)	3 (8)	1 (3)
PNP, Chemoth.	40	27 (68)	71	51	35 (49)	17 (24)	11 (15)	8 (11)
PNP, Vit.-B12-M.	17	6 (35)	29	38	18 (62)	4 (14)	5 (17)	2 (7)
PNP, n.n.B.	91	57 (63)	164	51	81 (49)	33 (20)	36 (22)	14 (8,5)
<b>Mechanische Nervenläsionen</b>								
Neurop. N. tibialis	22	16 (73)	42	60	17 (40)	12 (29)	6 (14)	7 (17)
Neurop. N. peron.	9	7 (78)	18	50	9 (50)	6 (33)	2 (11)	1 (6)
Rad. Lumbosakral	50	33 (66)	94	52	45 (48)	23 (24)	9 (10)	17 (18)
Spinalsten. lumb.	58	53 (91)	111	79	23 (21)	20 (18)	21 (19)	47 (42)
Andere	10	2 (20)	17	12	15 (88)	2 (12)	0 (0)	0 (0)
<b>Neurodegenerative Erkrankungen</b>								
ALS	32	23 (72)	62	53	29 (47)	18 (29)	8 (13)	7 (11)
Neurodeg. Erkr.	18	13 (72)	34	59	14 (41)	10 (29)	6 (18)	4 (12)
<b>Muskelerkrankungen</b>								
Myopathie	36	16 (44)	67	28	48 (72)	14 (21)	5 (7)	0 (0)
Myositis	13	9 (69)	25	44	14 (56)	10 (40)	1 (4)	0 (0)
Myotonie	7	4 (57)	11	36	7 (64)	3 (27)	0 (0)	1 (9)
<b>Verschiedene</b>								
Fasz.-Kramp.-Syn.	12	9 (75)	21	48	11 (52)	5 (24)	2 (9,5)	3 (14)
CIP/CIM	26	13 (50)	31	45	17 (55)	5 (16)	6 (19)	3 (10)
Myelopathie	19	6 (32)	35	20	28 (80)	4 (11)	2 (6)	1 (3)
Mitochondriopathie	10	6 (60)	18	44	10 (56)	5 (28)	2 (11)	1 (5,5)
Mehrfacherkr.	29	19 (66)	57	51	28 (49)	12 (21)	7 (12)	10 (18)
$\Sigma$	762	453/762	1386		732(53)	291 (21)	176 (13)	187 (13)
Mittelwert $\pm$ SD			48 $\pm$ 36		25 $\pm$ 19	10 $\pm$ 8	6 $\pm$ 8	6 $\pm$ 9

Tabelle 4. Patientencharakteristika der zusammengefassten Diagnosegruppen. Anzahl der Patienten, Alter (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und Anzahl von männlichen und weiblichen Personen ist aufgeschlüsselt. Abkürzungen: GBS, Guillain-Barré-Syndrom; CIDP, chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; MMN, multifokale motorische Neuropathie; MFS, Miller-Fisher-Syndrom; PNP, Polyneuropathie.  $\Sigma$ , Summe.

Diagnose-Gruppe	Patienten (n)	Alter	Geschlecht (Frauen/Männer)
Kontrollgruppe	128	46 $\pm$ 15	76/ 52
Akutes GBS	10	36 $\pm$ 27	5/ 5
Chronisches GBS (CIDP/MMN)	15	56 $\pm$ 12	4/ 11
MFS	6	51 $\pm$ 28	4/ 2
Sekundär entzündliche Polyneuropathien	12	53 $\pm$ 17	4/ 8
HMSN	21	36 $\pm$ 17	10/ 11
Metabolisch-toxische Polyneuropathien	219	59 $\pm$ 14	83/136
Mechanische Nervenläsionen	149	55 $\pm$ 15	78/ 71
Neurodegenerative Krankheiten	50	56 $\pm$ 14	18/ 32
Muskelerkrankungen	56	51 $\pm$ 16	23/ 33
Verschiedene	96	52 $\pm$ 16	35/ 61
$\Sigma$	762	54 $\pm$ 16	340/422

Tabelle 5. A-Wellenergebnisse für die zusammengefassten Diagnosegruppen. Abkürzungen: GBS, Guillain-Barré-Syndrom; CIDP, chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; MMN, multifokale motorische Neuropathie; PNP, Polyneuropathie; Sek. entzündl., sekundär entzündlich; Met.-tox., metabolisch-toxische; Mechan. Neurop., mechanisch bedingte Neuropathien; Neurodeg. Erkr., Neurodegenerative Erkrankungen; Muskelerkr., Muskelerkrankungen.  $\Sigma$ , Summe (ohne die 2 Untergruppen der mechanisch bedingten Neuropathien).

Diagnose-Gruppe	Nerven mit A-Wellen [%]							
	Patienten [n]	Patienten mit A-Wellen [n], [%]	Nerven [n]	Nerven mit 0 A-Wellen [n], [%]	Nerven mit 1 A-Welle [n], [%]	2 A-Wellen [n], [%]	$\geq$ 2 A-Wellen [n], [%]	
Kontrollgruppe	128	45 (35)	237	27	172 (73)	46 (19)	13 (5)	6 (3)
GBS	10	9 (90)	17	94	1 (6)	0 (0)	1 (6)	15 (88)
CIDP/MMN	15	14 (93)	27	93	2 (7)	5 (18,5)	5 (18,5)	15 (56)
MFS	6	1 (17)	8	13	7 (88)	0 (0)	1 (12)	0 (0)
Sek. entzündl. PNP	12	9 (75)	20	55	9 (45)	2 (10)	6 (30)	3 (15)
Hereditäre PNP.	21	12 (57)	36	39	22 (61)	5 (14)	1 (3)	8 (22)
Met.-tox. PNP	219	134 (61)	398	49	204 (51)	84 (21)	72 (18)	38 (10)
Mechan. Neurop.	149	111 (74)	280	61	109 (39)	63 (22)	38 (13)	72 (26)
Läsion	120	92 (77)	174	74	45 (26)	36 (21)	30 (17)	63 (36)
Nicht-Läsion	83	41 (49)	106	44	59 (56)	27 (25)	10 (9,5)	10 (9,5)
Neurodeg. Erkr.	50	36 (72)	96	55	43 (45)	28 (29)	14 (14)	11 (11)
Muskelerkr.	56	29 (52)	103	33	69 (67)	27 (26)	6 (6)	1 (1)
Verschiedene	96	53 (55)	162	42	94 (58)	31 (19)	19 (12)	18 (11)
$\Sigma$	762	453 (59)	1386	47	732 (53)	291(21)	176(13)	187 (13)

Tabelle 6. Deskriptive Statistik der zusammengefassten Diagnosegruppen. Mittelwerte (x) der einzelnen Parameter und Anzahl (n) der Messwerte wurden für die erhobenen Parameter aus jeder Patientengruppe aufgelistet. \* p < 0,05; \*\* p < 0,005; \*\*\* p < 0,0005 (jeweils nach Bonferroni-Korrektur). Für Vergleiche von A-Wellen wurde der Median-Test eingesetzt; für M-Antwort, NLG, Alter und Hauttemperatur der U-Test. #, keine Werte (fehlende F-Wellen oder F-NLG nicht sicher zu bestimmen). Abkürzungen: MFS, Miller-Fisher-Syndrom; GBS, Guillain-Barré-Syndrom; CIDP, chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; MMN, multifokale motorische Neuroathie; HMSN, hereditäre motorische und sensible Neuropathie; Mech. Neurop., Mechanisch bedingte Neuropathie; Kontr., Kontrollgruppe; Neurodeg., neurodegenerativ.

	A-Wellen	M-Antwort	NLG	F-NLG	Alter	Hauttemperatur				
Gruppe	X ± SD	n	X ± SD	n	X ± SD	n	X ± SD	n	X ± SD	n
<b>Kontrollgruppe</b>	0,4 ± 0,7	237	22,9 ± 7,9	237	49,5 ± 4,5	237	48,7 ± 4,1	237	46,2 ± 15,2	237
<b>MFS</b>	0,25 ± 0,7	8	22,2 ± 15,0	8	48,9 ± 5,5	8	46,0 ± 4,1	7	42,4 ± 29,2	8
<b>GBS</b>	6,8 ± 3,5**	17	3,6 ± 4,5***	17	34,4 ± 11,3***	15	#	15	39,2 ± 25,8	17
<b>CIDP/MMN</b>	3,0 ± 2,1**	27	6,1 ± 4,5***	27	41,6 ± 7,2**	27	41,2 ± 4,3***	17	57,4 ± 11,1**	27
<b>Sekundär entzündl. PNP</b>	1,35 ± 1,6*	20	12,6 ± 9,4***	20	42,9 ± 5,1***	20	43,7 ± 3,0***	20	51,1 ± 17,1	20
<b>HMSN</b>	0,9 ± 1,3	36	5,5 ± 4,7***	36	34,8 ± 10,9***	36	39,2 ± 8,6	27	38,5 ± 16,4	36
<b>Metabol-toxische PNP</b>	0,9 ± 1,1**	400	11,3 ± 7,8***	400	43,9 ± 6,3***	399	43,7 ± 4,8***	356	59,3 ± 13,7***	400
<b>Mech. Neurop. (Läsion)</b>	2,0 ± 1,7**	175	12,1 ± 8,4***	174	44,6 ± 5,9***	173	44,2 ± 5,0***	151	58,4 ± 13,0***	175
<b>Mech. Neurop. (Kontr.)</b>	0,7 ± 1,0*	106	18,7 ± 8,3**	106	47,8 ± 5,2	105	47,7 ± 4,2	104	51,0 ± 14,8	106
<b>Neurodeg. Krankheiten</b>	1,0 ± 1,1**	96	11,8 ± 8,7***	96	45,5 ± 5,2***	96	44,7 ± 4,8***	83	55,5 ± 14,2***	96
<b>Muskelkrankheiten</b>	0,4 ± 0,7	103	14,3 ± 10,3***	103	47,2 ± 4,9**	103	46,6 ± 4,6**	95	50,6 ± 16,1	103
<b>Verschiedene</b>	0,8 ± 1,1*	162	16,7 ± 9,6***	162	46,4 ± 5,1***	162	45,5 ± 5,2***	152	52,4 ± 16,2**	162
									31,0 ± 1,4*	162

#### 4.1 A-Wellen in der Kontrollgruppe

Von den 128 Patienten der Kontrollgruppe mit 237 untersuchten Nerven wiesen 45 Patienten mit 65 Nerven insgesamt 90 A-Wellen auf, und zwar im Mittel  $0,4 \pm 0,7$  A-Wellen pro Nerv ( $0,38 \pm 0,71$  A-Wellen). Bei 46 Nerven wurde 1 A-Welle beobachtet, bei 13 Nerven 2 A-Wellen und bei 6 Nerven 3. Abb 2 zeigt einen unauffälligen F-Wellenbefund, Abb. 3 eine F-Wellendarstellung mit A-Welle (s.o.).

Über die Ursachen und Bedingungen, die das Auftreten von A-Wellen fördern ist kaum etwas bekannt. Aus diesem Grund wurden die A-Wellenwerte mit Lebensalter, Hauttemperatur im Bereich der elektroneurographischen Messung sowie den verschiedenen elektroneurographischen Parametern korreliert (Goodman-Kruskals  $\gamma$ ).

Tabelle 7. Einfluss von Alter und Temperatur auf A-Wellen. Kontrollgruppe; Korrelation der A-Wellen mit den erhobenen Daten. Statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) nach Bonferroni-Korrektur wurden mit einem \* versehen.

Einflussfaktor	n	$\gamma$	p
Alter	237	0,16	0,02
Hauttemperatur	237	-0,21	0,003*
M-	237	-0,16	0,02
NLG	237	0,06	0,36
F-NLG	237	-0,26	0,00009*

Das Alter hatte tendenziell einen Einfluss auf das Auftreten von A-Wellen (Abb. 8a). Lässt man die bekannteren altersabhängigen elektroneurographischen Variablen (vgl. Tabelle 7) bei der Korrelation außer Betracht, so erreicht auch die Korrelation der A-Wellen mit dem Lebensalter statistische Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur.

Unabhängig vom Alter übte die Hauttemperatur einen signifikanten Einfluss auf das Vorkommen von A-Wellen aus. Mit fallender Hauttemperatur im Messbereich nahm die Zahl der A-Wellen signifikant zu (Tabelle 7, Abb. 8b).

Mit abnehmender Amplitude des motorischen Summenaktionspotenzials nahm der Anteil der A-Wellen, bezogen auf die Zahl der Nerven, tendenziell zu. Bei langsamerer F-NLG war die Zunahme signifikant.

In Tabelle 8 sind Korrelationen zwischen den verschiedenen Parametern aufgelistet. Abb. 9a bis f veranschaulichen die in der Tabelle aufgelisteten Zusammenhänge, die das Signifikanzniveau erreichten.

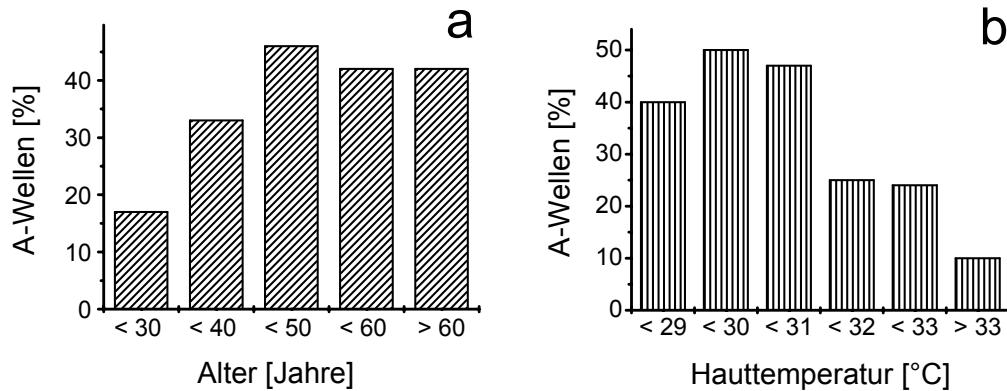


Abbildung 8. Einfluss von Alter bzw. Hauttemperatur auf die relative Häufigkeit von A-Wellen. a) Anzahl von A-Wellen relativ zur Zahl der Nerven in Prozent bei verschiedenen Altersgruppen: < 30 Jahre, 6/36/17%;  $\geq 30 < 40$  Jahre 13/39/33%;  $\geq 40 < 50$  Jahre 25/54/46%;  $\geq 50 < 60$  Jahre 23/55/42%;  $\geq 60$  Jahre 22/53/42%. b) Zahl der A-Wellen relativ zur Zahl der Nerven in % in Abhängigkeit von der Hauttemperatur: < 29 °C, 8/20/40%;  $\geq 29 < 30$  °C, 19/38/50%;  $\geq 30 < 31$ , 41/87/47%;  $\geq 31 < 32$  °C 10/40/25%;  $\geq 32 < 33$  °C, 10/42/24%;  $\geq 33$  °C, 1/10/10%. Die Abhängigkeit ist nicht durch Unterschiede im Lebensalter bedingt.

Tabelle 8. Einfluss von Alter und Temperatur auf die verschiedenen elektroneurographischen Parameter. Statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) nach Bonferroni-Korrektur sind mit einem \* versehen. n: Anzahl der Nerven.

Korrelation	n	$\gamma$	p
Alter - Temp.	237	0,13	0,0054
Alter – M-Antw.	237	-0,30	0,000001*
Alter – NLG	237	-0,14	0,0014*
Alter – F-NLG	237	-0,25	0,000001*
M-Antw. – Temp.	237	-0,09	0,047
M-Antw. – NLG	237	0,16	0,0004*
M-Antw. – F-NLG	237	0,18	0,00004*
Temp. – NLG	237	-0,02	0,72
Temp. – F-NLG	237	0,00	0,95
NLG – F-NLG	237	0,24	0,000001*

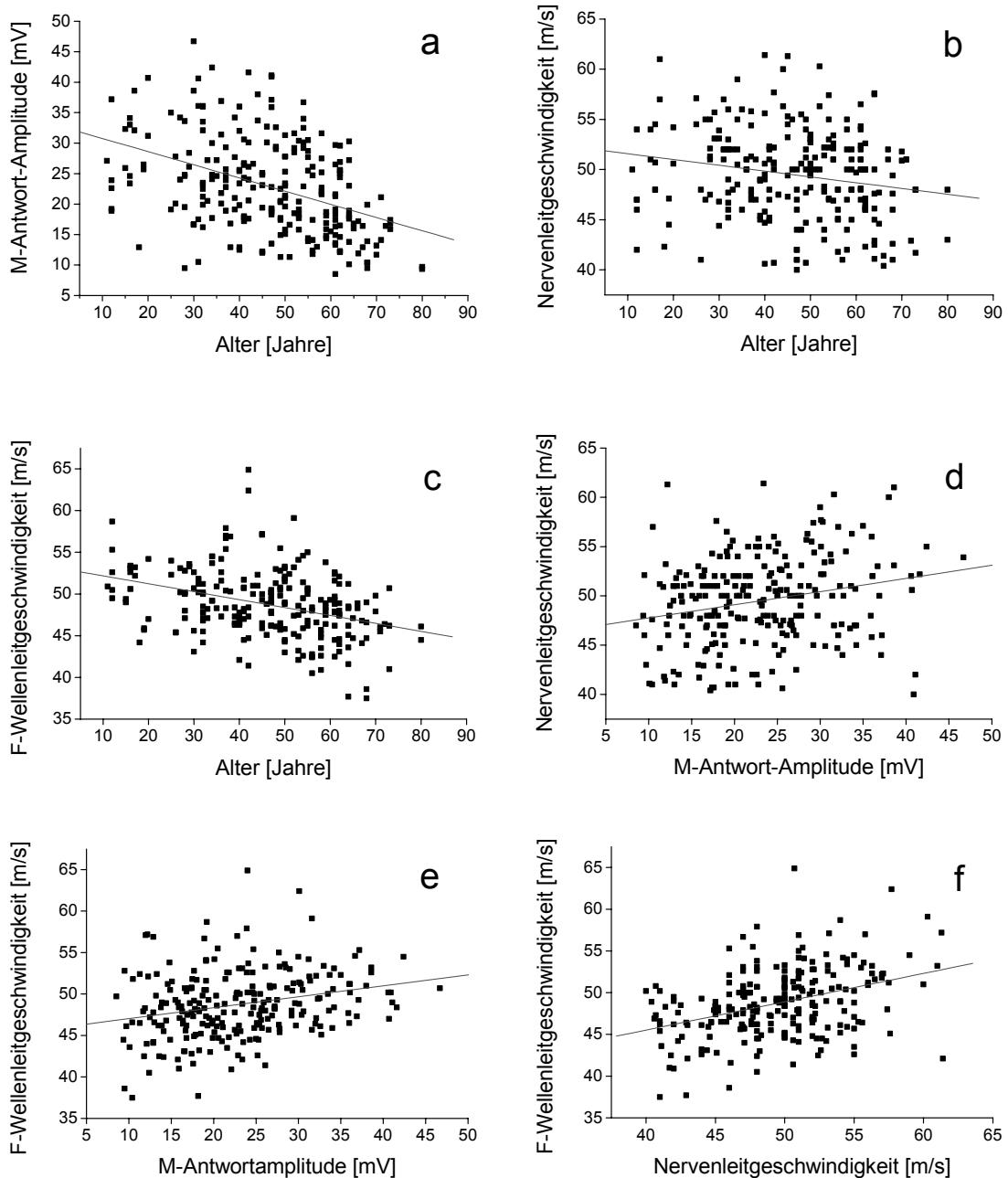


Abbildung 9. Einfluss des Alters etc. auf die elektroneurographischen Variablen. Kontrollgruppe. Werte für  $\gamma$  und  $p$ , vgl. Tabelle 8. In a bis c ist der Einfluss des Alters auf M-Antwortamplitude, NLG und F-NLG dargestellt. In d bis f sind die Abhängigkeiten verschiedener elektrophysiologischer Messwerte untereinander dargestellt. Die Linien entsprechen jeweils einer linearen Anpassung.

#### 4.2 A-Wellen bei neuromuskulären Erkrankungen

In Tabelle 5 sind die Daten zur Zahl der untersuchten Patienten, der Nerven und der jeweils hervorgerufenen A-Wellen für jede Diagnosegruppe aufgelistet. Mittelwerte für

die A-Wellen pro Nerv mit Standardabweichung sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Varianzanalyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p < 0.0001$ ). Da mit dem eingesetzten Kruskall-Wallis-Test maximal 10 Gruppen verglichen werden können, wurden die Gruppen „Verschiedene“ und die Nicht-Läsionsgruppe bei den mechanisch bedingten Neuropathien nicht in die Analyse einbezogen. In der post-hoc-Analyse sind diese beiden Gruppen berücksichtigt. Der Zwei-Stichproben-Vergleich mit dem Median-Test ergab bei Patienten mit Myopathien, Miller-Fisher-Syndrom und hereditären Polyneuropathien hinsichtlich der Zahl der A-Wellen keine signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 10). Bei allen anderen Gruppen wurden A-Wellen signifikant häufiger beobachtet als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse für die einzelnen Patientengruppen sind unten weiter ausgeführt.

Die Häufigkeit von A-Wellen pro Nerv war in der Regel linksschief verteilt, und zwar in erster Näherung einer abfallenden Exponentialfunktion folgend (Abb. 11; Zahl der Nerven mit  $n$  A-Wellen/Zahl der Nerven mit 0 A-Wellen ergeben  $e^{-0,74n}$ ). Abweichungen von dieser Verteilungsform wurden bei akutem und chronischem GBS (Abb. 12a und b) beobachtet sowie bei mechanisch bedingter Neuropathie (Abb. 12 c und d). Die veränderte Verteilungsform ging auf das gehäufte Vorkommen multipler A-Wellen zurück (3 oder mehr A-Wellen in einer Registrierung).

Daten zur A-Wellenlatenz in Relation zur F-Welle wurden nicht systematisch ausgewertet. Tatsächlich fiel jedoch bei Durchsicht verschiedener Kurven auf, dass A-Wellen bei Patienten mit Nervenwurzelläsionen eher um die F-Welle herum gruppiert waren (vgl. Abb. 13c), während bei Patienten mit Polyneuropathien keine solche Verteilung vorlag. Rasch aufeinander folgende A-Wellen mit identischer Konfiguration (repetitive A-Wellen; Abb. 17) wurden in 10 F-Wellenableitungen identifiziert. Bei folgenden Diagnosen fanden sich repetitive A-Wellen: Sensible Reizerscheinungen ( $n = 2$ ), lumbosakrale Radikulopathie ( $n = 2$ ), Lumbalgien ( $n = 1$ ), Mononeuropathie außerhalb des N. ischiadicus ( $n = 1$ ), PNP bei Diabetes mellitus ( $n = 1$ ), PNP nicht näher bezeichnet ( $n = 1$ ), Myopathien ( $n = 1$ ), Verschiedene ( $n = 1$ ).

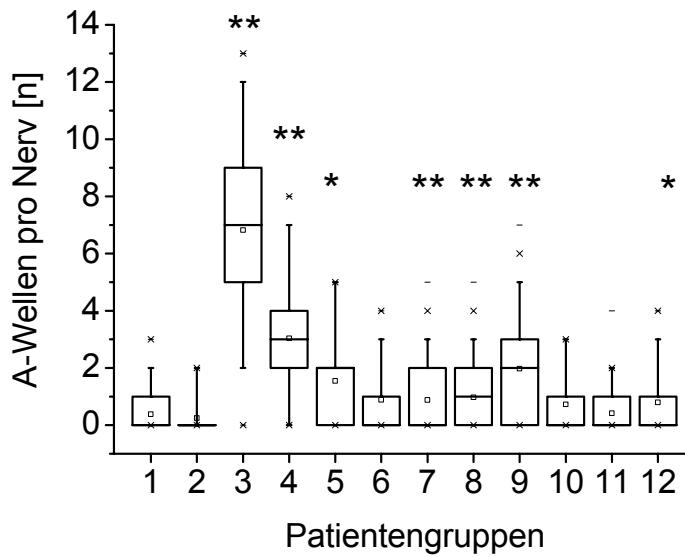


Abbildung 10. A-Wellen pro Nerv in Abhängigkeit von der Diagnose. Symbole: Kleines Quadrat: Median; Box: Werte innerhalb der einfachen Standardabweichung; x: 1 % bis 99 %-Bereich; horizontaler Balken: Maximum bzw. Minimum. Folgende Diagnosen waren vertreten: 1) Kontrollgruppe; 2) Miller-Fisher-Syndrom; 3) Guillain-Barré-Syndrom; 4) Chronische inflammatorische demyelinisierende PNP und multifokale motorische Neuropathie; 5) Sekundär entzündliche PNP; 6) Hereditäre motorische und sensible PNP; 7) Metabolisch-toxische PNP; 8) Neurodegenerative Erkrankungen; 9) Mechanisch bedingte Neuropathien (Läsionsgruppe); 10) Mechanisch bedingte Neuropathien (Nicht-Läsionsgruppe); 11) Muskelerkrankungen; 12) Verschiedene. \*, p < 0,05 nach Bonferroni-Korrektur (p < 0,0045 im Einzelvergleich); \*\*, p < 0,005 nach Bonferroni-Korrektur (p < 0,00045 im Einzelvergleich).

Bei Patienten mit akutem GBS war die Anzahl der A-Wellen (6,8 je Nerv; Abb. 10, Abb. 13b, Abb. 14 bis 16) signifikant und deutlich gegenüber Patienten der Kontrollgruppe (0,4 A-Wellen pro Nerv) bzw. auch gegenüber anderen Erkrankungen erhöht.

Von den 15 Patienten mit chronischem GBS wiesen 8 Patienten eine CIDP auf, 7 eine MMN. Die F-Wellenableitungen des N. tibialis zeigte 4,0 A-Wellen pro Nerv bei Patienten mit CIDP und 2,0 bei solchen mit MMN. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant.

Bei Patienten mit sekundär-entzündlichen Polyneuropathien ließ sich keine signifikante Häufung von A-Wellen bei einer der eingeschlossenen Erkrankungen finden, wenn man von einem Patienten mit Amyloidose-PNP bei Plasmozytom absieht. Allerdings fiel bei einigen Patienten ein gewisser Seitenunterschied in der Anzahl der A-Wellen ins Auge. Nachfolgend sind die A-Wellen der beiden Seiten als rechts/links-Paare angegeben (,,-, steht für nicht untersuchte Nerven): Vaskulitis, 0/2, 0/0, 4/0, 1/-; Kollagenose, 2/2, 4/0,

0/0; Neurosarkoidose 1/0; Colitis ulcerosa 2/-; Amyloidose bei Plasmozytom, 5/2; Gangliosid-Antikörper-pos. PNP mit Leberzirrhose 0/2.

A-Wellen traten bei hereditären Polyneuropathien eher zu mehreren pro Nerv auf, während die absolute Zahl der A-Wellen in der Gruppe nicht signifikant erhöht war (Tabelle 5 und 6; Abbildung 10). Bei Patienten mit HMSN Typ I wurden 21 Nerven untersucht. Bei 9 ließen sich A-Wellen darstellen (43 %), bei 3 Nerven 1 A-Welle, bei 1 Nerv 2, bei 4 Nerven 3 und bei 1 Nerven 4 A-Wellen. Von den 11 Nerven mit HMSN II zeigten die F-Wellenableitungen 4mal A-Wellen (36 %): 2mal 1 A-Welle und 2mal 3 A-Wellen. Bei einem Patienten mit HSAN wurden beidseits keine A-Wellen gefunden, bei 1 Patient mit M. Friedreich auf einer Seite 3, auf der anderen keine.

Bei den metabolisch-toxischen PNP lag die Zahl der A-Wellen pro Nerv bei durchschnittlich  $0,9 \pm 1,1$ . Die Werte für die einzelnen Untergruppen (diabetische PNP etc.) sind in Tab. 2 und 3 gegeben. Multiple A-Wellen (mehr als 2 pro Nerv) waren mit 10 % der A-Wellen etwas häufiger als in der Kontrollgruppe (3 %). Im Unterschied zu den entzündlichen Neuropathien waren multiple A-Wellen jedoch eher die Ausnahme.

In der Gruppe mechanisch bedingter Neuropathien mit Anteil an der Innervation der plantaren Muskulatur wurden signifikant häufiger A-Wellen beobachtet ( $2,0 \pm 0,7$ ;  $p < 0,005$ ) als bei Läsionen an anderen Stellen bzw. an nicht betroffenen Nerven ( $0,7 \pm 1,0$ ). A-Wellen waren in beiden Gruppen signifikant häufiger zu beobachten als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,005$  für die Läsionsgruppe;  $p < 0,05$  für die Nicht-Läsionsgruppe). Wenn man bei der Untergruppe von Patienten mit lumbosakraler Monoradiculopathie und Patienten mit Mononeuropathie des N. tibialis jeweils die A-Wellen ipsilateral zur Läsion mit denen kontralateral verglich war der Einfluss der Läsion auf die Häufigkeit von A-Wellen ähnlich stark ausgeprägt ( $1,8 \pm 2,0$  A-Wellen ipsilateral gegenüber  $0,9 \pm 1,1$  A-Wellen kontralateral,  $p = 0,13$ ; 22 Patienten, 44 Nerven). Die mechanisch bedingte Läsion hatte eine verminderte M-Antwort, NLG und F-NLG zur Folge (Tabelle 6). Allerdings war das durchschnittliche Alter der Patienten in der Läsionsgruppe höher als das der Nicht-Läsionsgruppe.

Bei neurodegenerativen Erkrankungen war die Zahl der A-Wellen mit  $1,0 \pm 1,1$  im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0,005$ ).

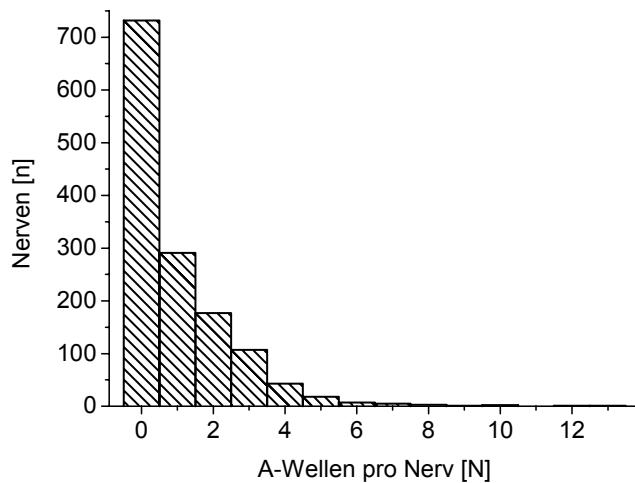


Abbildung 11. Verteilung der A-Wellen pro Nerv in der gesamten Stichprobe. Die Verteilung entspricht in erster Näherung einer abfallenden Exponentialfunktion (vgl. Text).

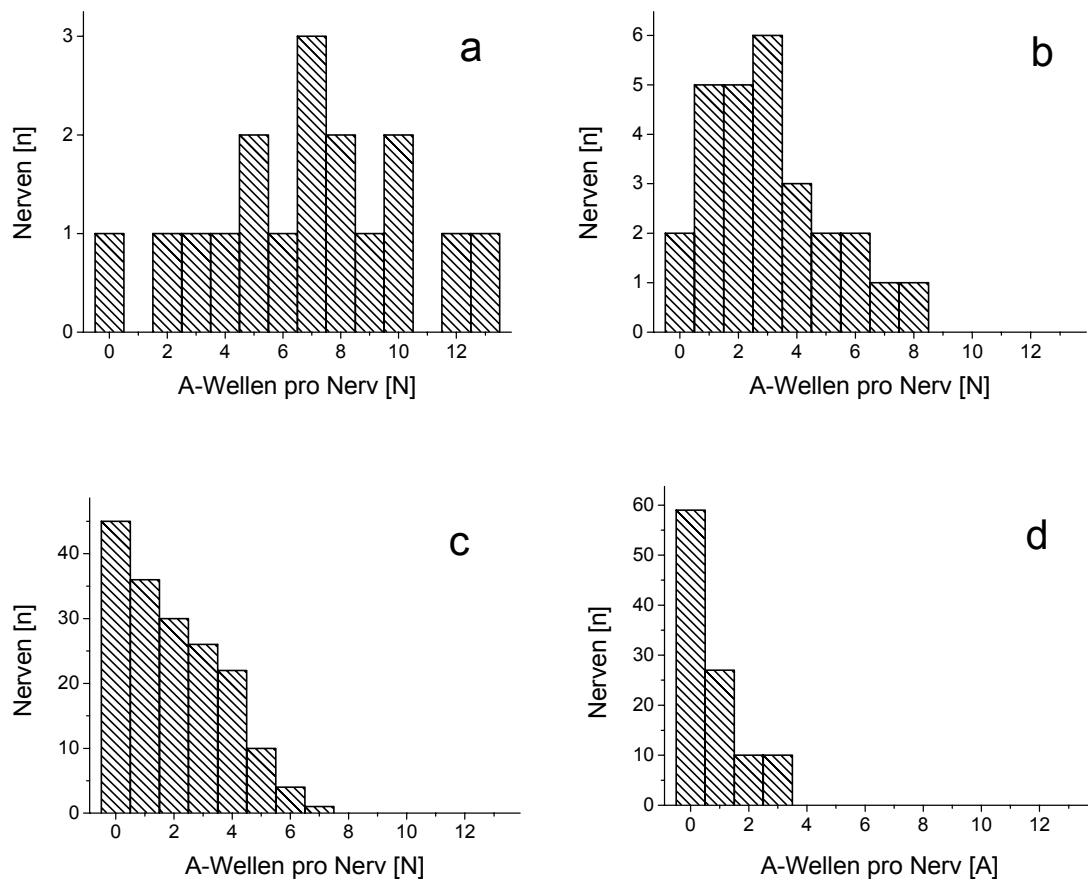


Abbildung 12 Darstellung der A-Wellen pro Nerv bei ausgewählten Erkrankungen. Akutes GBS (a), chronisches GBS (b), mechanisch bedingte Neuropathie (Läsionsseite) (c) mechanisch bedingte Neuropathie (Nicht-Läsionsseite) (d).

Bei Patienten mit Muskelerkrankungen war die Zahl der A-Wellen mit  $0,4 \pm 0,7$  pro Nerv gleich niedrig wie in der Kontrollgruppe.

In der Gruppe mit verschiedenen Erkrankungen wurden  $0,8 \pm 1,1$  A-Wellen pro Nerv beobachtet, also etwa zweimal so viel wie in der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ).

Für alle Patienten waren ebenso wie für jene der Kontrollgruppe Alter, Hauttemperatur und verschiedene elektroneurographische Parameter erhoben worden, die Einfluss auf das Vorhandensein von A-Wellen haben könnten. Diese Werte wurden daher mit den A-Wellenbefunden in Beziehung gesetzt. Nur in einem Fall gab es signifikante Befunde, und zwar bei Patienten mit entzündlichen Polyneuropathien.

Patienten mit den verschiedenen Immun-Polyneuropathien (außer MFS) wurden in einer Gruppe zusammengefasst, um eine genügend große Stichprobe für statistische Korrelationen (Goodman-Kruskals Gamma) zwischen Alter, Hauttemperatur, elektroneurographischen Parametern einerseits und den A-Wellen andererseits zur Verfügung zu haben. Patienten mit MFS wurden nicht berücksichtigt, weil A-Wellen bei diesen Patienten nicht häufiger beobachtet wurden als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgelistet.

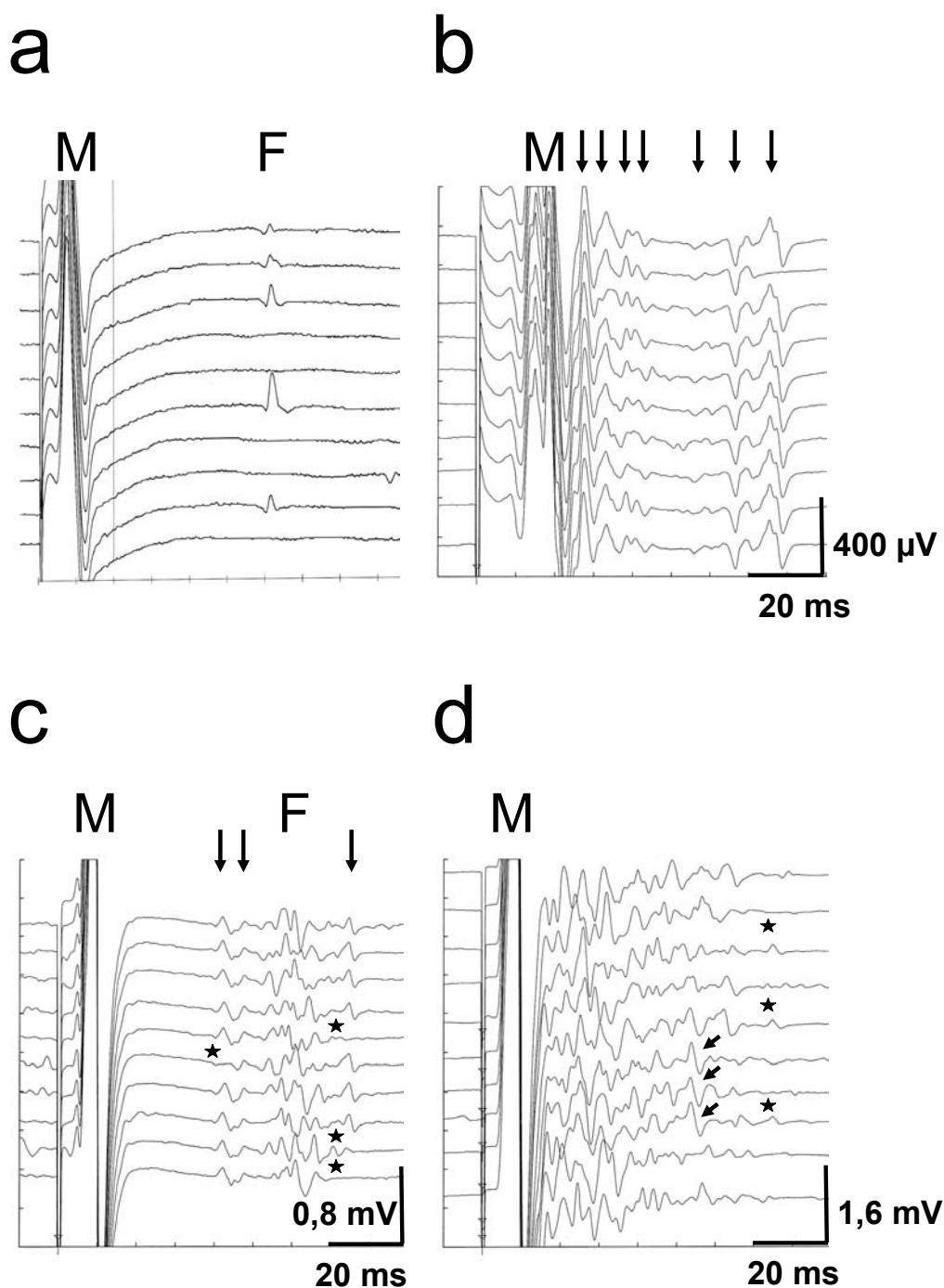


Abbildung 13. A-Wellenbefunde bei verschiedenen Krankheiten. N. tibialis. M, M-Antwort; F, F-Welle.  
 a) Miller-Fisher-Syndrom. Die F-Wellenpersistenz ist auf 50 % reduziert; gleicher Maßstab wie in b.)  
 b) Guillain-Barré-Syndrom. Multiple A-Wellen folgen auf die M-Antwort. F-Persistenz 0 %. c) Lumbale Spinalkanalstenose. Um die F-Welle gruppieren sich A-Wellen (Pfeile). Verminderte A-Wellenpersistenz durch \* markiert. d) Neuromyotone. Der M-Antwort folgt eine Vielzahl sich überlagernder A-Wellen. Erst im rechten Teil der Kurven, beim Abebben, zeigt sich die Reproduzierbarkeit der A-Wellen (Sterne, Pfeile). Eine F-Welle ist nicht abgrenzbar.

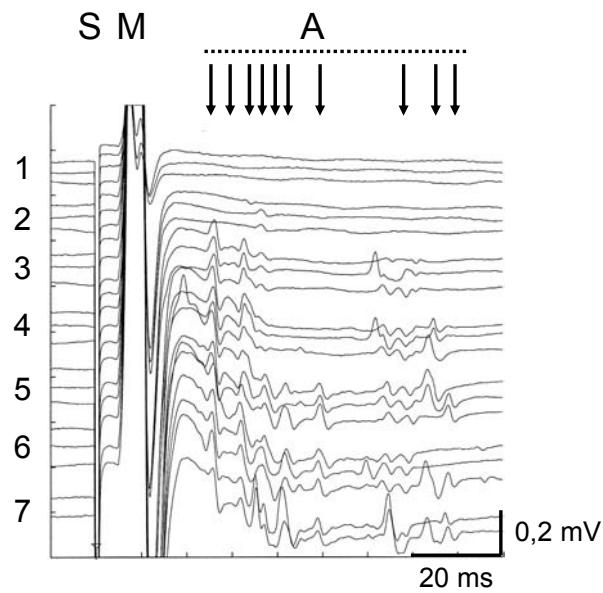


Abbildung 14. Multiple A-Wellen: Einfluss der Stimulusintensität. N. tibialis; Patientin mit GBS 4 Tage nach Symptombeginn. Unterschiedliche Reizschwellen für A-Wellen. S: Stimulusartefakt; M: M-Antwort; A: A-Wellen. Die gepunktete Linie markiert den Bereich, in dem A-Wellen beobachtet wurden. Die Pfeile deuten auf einzelne A-Wellen hin. Stimulation: Rechteckimpulse: 1,0 ms Reizbreite. 1: 12 mA; 2: 14 mA; 3: 16 mA; 4: 18 mA; 5: 20 mA; 6: 22 mA; 7: 24 mA.

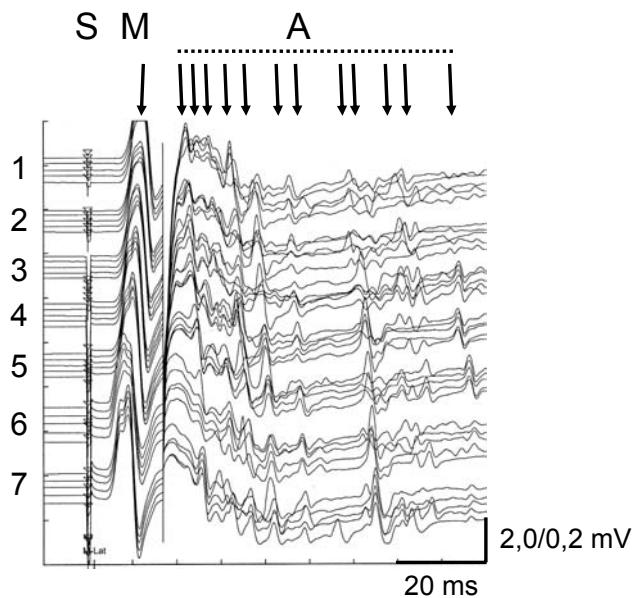


Abbildung 15. Multiple A-Wellen: Einfluss der Stimulusposition (Fortsetzung der in Abb. 14 gezeigten Registrierung). Supramaximale Stimulation. 1 bis 7: Die Stimulusposition wurde am distalen mediodorsalen Unterschenkel schrittweise jeweils um 2 cm nach distal versetzt, bis zum Innenknöchel. Der Bildschirm wurde geteilt und im Bereich der M-Antwort (M) 10mal geringer verstärkt. Die Latenzen der M-Antwort verkürzen sich von 1 nach 7 (nach links unten gerichteter Pfeil), während sich die der A-Wellen verlängern (nach rechts unten gerichtete Pfeile). Die gegenläufigen Latenzen von M-Antwort und A-Welle bei Verschiebung der Reizelektrode beweisen die Entstehung der A-Wellen proximal der Reizelektrode.

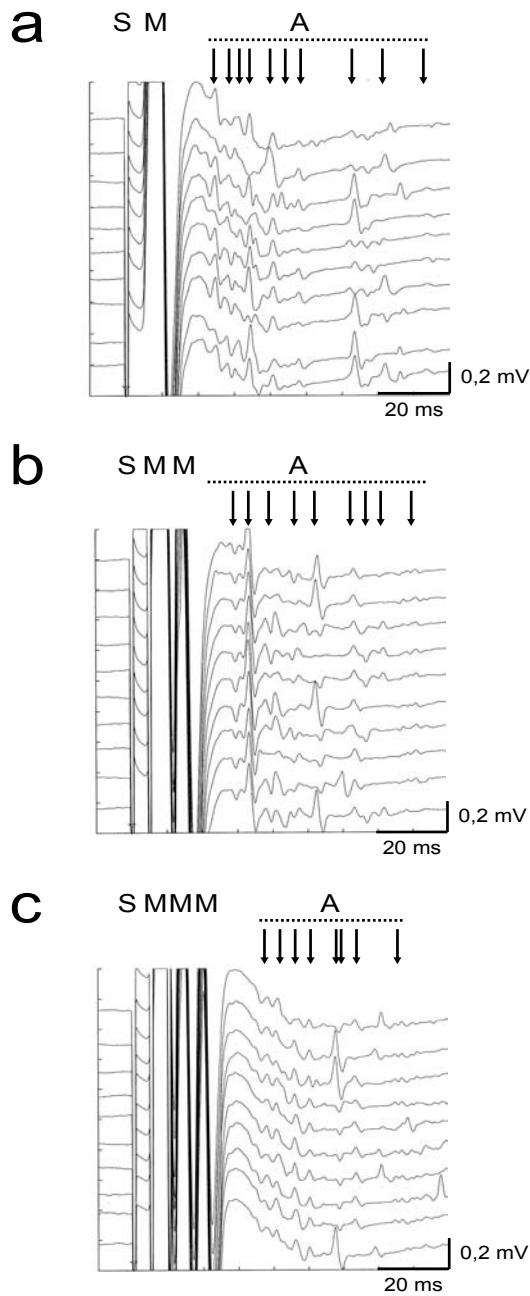


Abbildung 16. Einfluss von Einzel-, Doppel- und Tripelstimuli auf die Auslösung von A-Wellen. GBS (Fortsetzung der in Abb. 14 und 15 gezeigten Untersuchung). Supramaximale Stimulation. a: Einzelstimuli; b: Doppelstimuli mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 5 ms; c: Dreifachstimuli mit einem ISI von 5 ms. Stimulusartefakt (S); M-Antwort (M); gepunktete Linie unter dem A: Bereich, in dem A-Wellen vorliegen; die Pfeile markieren einzelne A-Wellen mit unterschiedlichen Persistenzen zwischen 30 und 100 %. Beachte, dass mit Doppelstimuli (in b) A-Wellen gleichzeitig eliminiert und neu ausgelöst werden. Dadurch ergibt sich ein geändertes Bild. Ähnlichen Einfluss haben Dreifachstimuli auf die Auslösung von A-Wellen (in c).

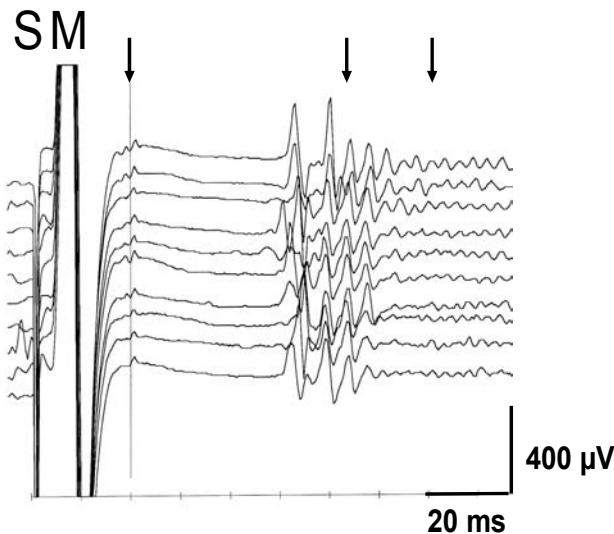


Abbildung 17. Repetitive A-Wellen. F-Wellendarstellung des N. tibialis bei einem Patienten ipsilateral zur Läsion der ersten sakralen Nervenwurzel. Vom F-Wellenbereich nehmen Mehrfachentladungen ihren Ausgang, die aufgrund der unterschiedlichen Konfiguration von mindestens 2 motorischen Einheiten stammen (2 Pfeile rechts vom F-Wellenbereich). Im Anschluss an die M-Antwort (M) einzelne A-Welle (Pfeil).

Tabelle 9. A-Wellen und Elektroneurographie bei entzündlicher PNP (ohne MFS). Einfluss verschiedener Parameter auf die A-Wellenhäufigkeit. Statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) nach Bonferroni-Korrektur wurden mit einem \* versehen.

Einflussfaktor	n	$\gamma$	P
Alter	64	-0,01	0,93
Hauttemperatur	62	-0,10	0,30
M-Antwort	64	-0,25	0,006*
NLG	62	-0,16	0,07
F-NLG	38	-0,33	0,0075*

Die Parameter, die bei den Immunneuropathien eine statistisch signifikante Korrelation mit der Anzahl von A-Wellen aufwiesen, wurden in Abb. 18. dargestellt.

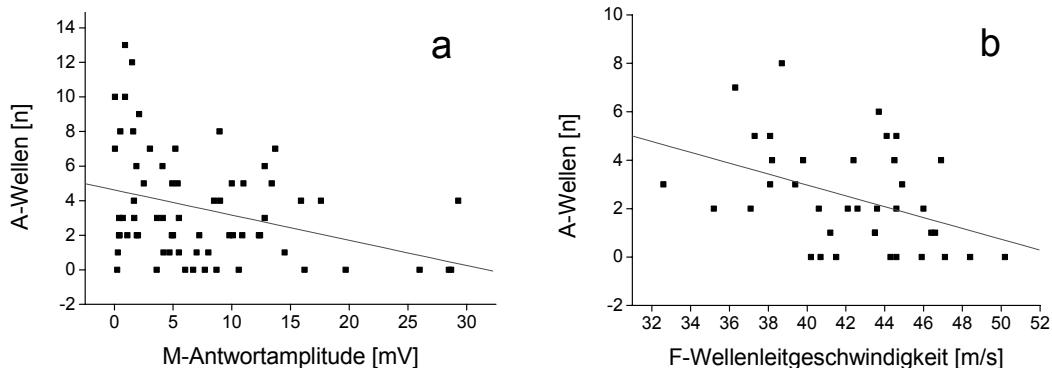


Abbildung 18. A-Wellen und M-Antwort (a) bzw. F-NLG (b) bei entzündlicher PNP (Nerven der Patienten mit GBS, CIDP, MMN, sekundär entzündliche Neuropathien; Goodman-Kruskals Gamma, vgl. Tabelle 9). Die Linien entsprechen jeweils einer linearen Anpassung.

#### 4.3 Elektrische Charakteristika von A-Wellen; Bahnung

Bei 81 Nerven von 46 Patienten wurden im Zeitraum von 07/02 bis 04/03 vergleichende F-Wellenuntersuchungen des N. tibialis mit Einfachstimuli und mit Doppelstimuli durchgeführt. 40 F-Wellenableitungen zeigten keine A-Welle nach Einzelstimuli, in 25 fand sich 1 A-Welle, in 10 Fällen 2 A-Wellen, in 5 Fällen 3 und in einem Fall 4. Nach Doppelstimulus wurden von den insgesamt 64 A-Wellen 58 ausgelöscht und 6 verdoppelt. Die 6 Verdoppelungen wurden in den Registrierungen von 2 Nerven eines Patienten mit HMSN Typ I ( $n = 4$ ; Abb. 20) und in einer von einem Patienten mit nicht näher bezeichneter PNP gefunden ( $n = 2$ ). Bei 25 Nerven traten nach Doppelstimulus neue A-Wellen auf, die zuvor nicht vorhanden waren, und zwar bei 17 Registrierungen eine A-Welle, in 6 Fällen 2 A-Wellen und in 2 Fällen 3 A-Wellen. Wenn die Ergebnisse mit Doppelstimuli hinzugenommen wurden, so fanden sich bei 11 Patienten bzw. in 31 von 81 F-Wellenableitungen keine A-Wellen. Die Persistenz der nach Doppelstimulus duplizierten A-Wellen lag stets bei 100 %. Die Persistenz der nach Doppelreiz eliminierten axonalen Nachentladungen lag bei  $59 \pm 23 \%$ , die der durch Doppelstimuli neu hervorgerufenen A-Wellen bei  $65 \pm 25 \%$ . Die A-Wellen-Persistenzen ähnelten somit der Persistenz der A-Wellen in der gesamten Stichprobe ( $66 \pm 26 \%$ , s.o.). Beispiele für die Auslöschung, Verdoppelung und für das Auftreten neuer A-Wellen nach Doppelreiz sind in Abb. 19 bis 21 dargestellt.

Zusätzlich wurden bei 3 Nerven von Patienten mit GBS A-Wellen näher charakterisiert. Wenn die Reizintensität schrittweise angehoben wurde, besaßen die A-Wellen eine unterschiedliche Reizschwelle (Abb. 14). Bei veränderter Stimulusposition verhielten sich die Latenzen von A-Wellen und M-Antwort gegenläufig (Abb. 15). Nach Doppel- bzw. Dreifachstimuli (Interstimulusintervall 5 ms) änderte sich die Konfiguration der A-Wellen (Abb. 16). Bei der GBS-Variante des Miller-Fisher-Syndroms (MFS) wurden demgegenüber in F-Wellenableitungen des N. tibialis A-Wellen nicht gehäuft beobachtet (0,25 pro Nerv), und zwar auch dann nicht, wenn verminderte M-Antwortamplitude und F-Wellenpersistenz eine Beteiligung des untersuchten Nerven belegten (Abb. 13a).

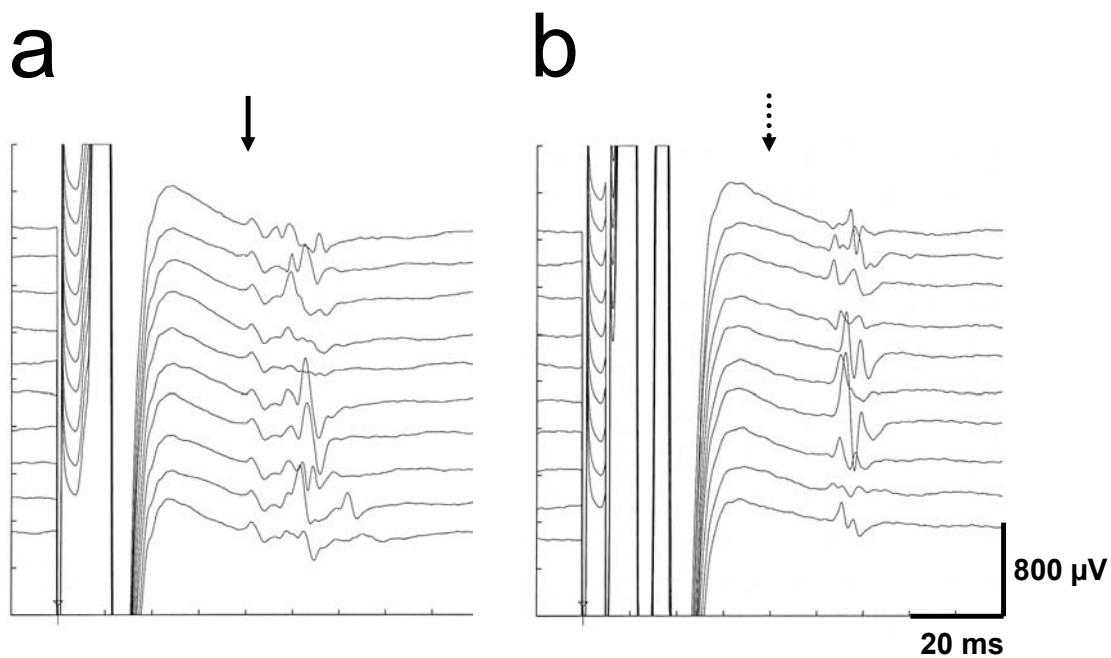


Abbildung 19. Auslöschung einer A-Welle durch Doppelstimuli. a) Der durchgezogene Pfeil zeigt eine A-Welle mit 100 % Persistenz. b) mit Doppelstimuli mit 5 ms Interstimulusintervall ist die A-Welle nicht mehr nachweisbar (gepunkteter Pfeil). Dies belegt die Auslöschung der Aktionspotenziale am selben Axon durch Kollision der Aktionspotenziale. Es ist zu beachten, dass sich nach Doppelstimuli die F-Wellenlatenzen nach rechts verschieben, weil die ursprünglichen F-Wellen durch den nachfolgenden Stimulus ebenfalls ausgelöscht werden. Die neuen F-Wellen folgen auf den zweiten Stimulus.

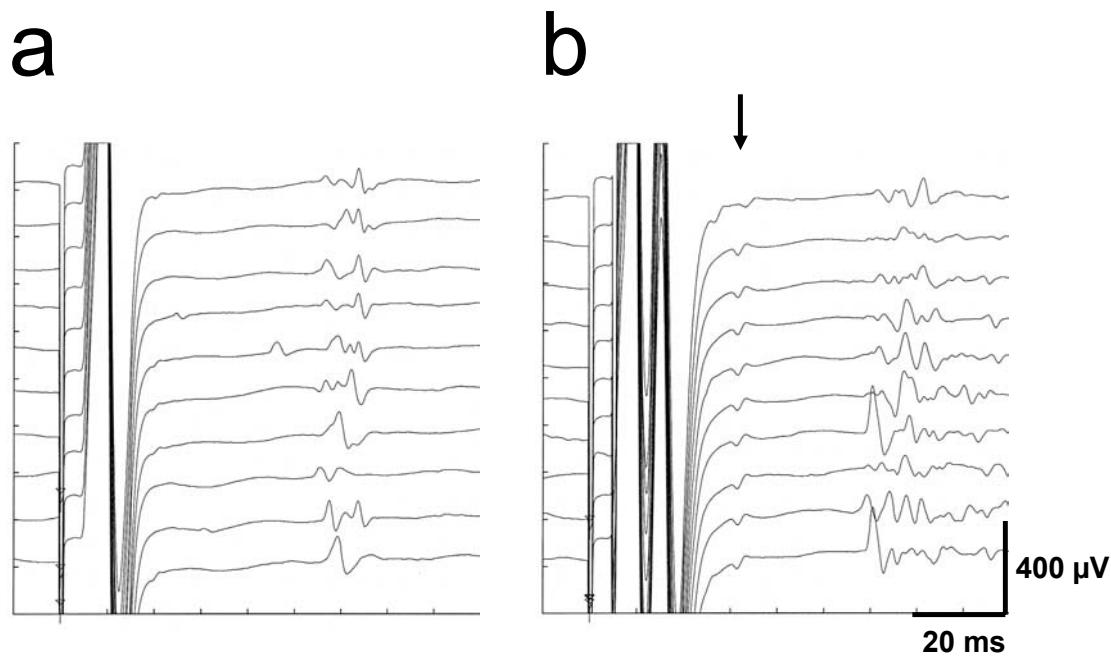


Abbildung 20. Auslösung einer A-Welle durch Doppelstimuli. F-Wellenableitung des N. tibialis eines Patienten mit einer Myelopathie. a, Bei Einzelreizen zeigt sich ein unauffälliger Befund. b, in derselben Sitzung folgt auf Doppelstimuli eine A-Welle mit relativ kurzer Latenz (Pfeil).

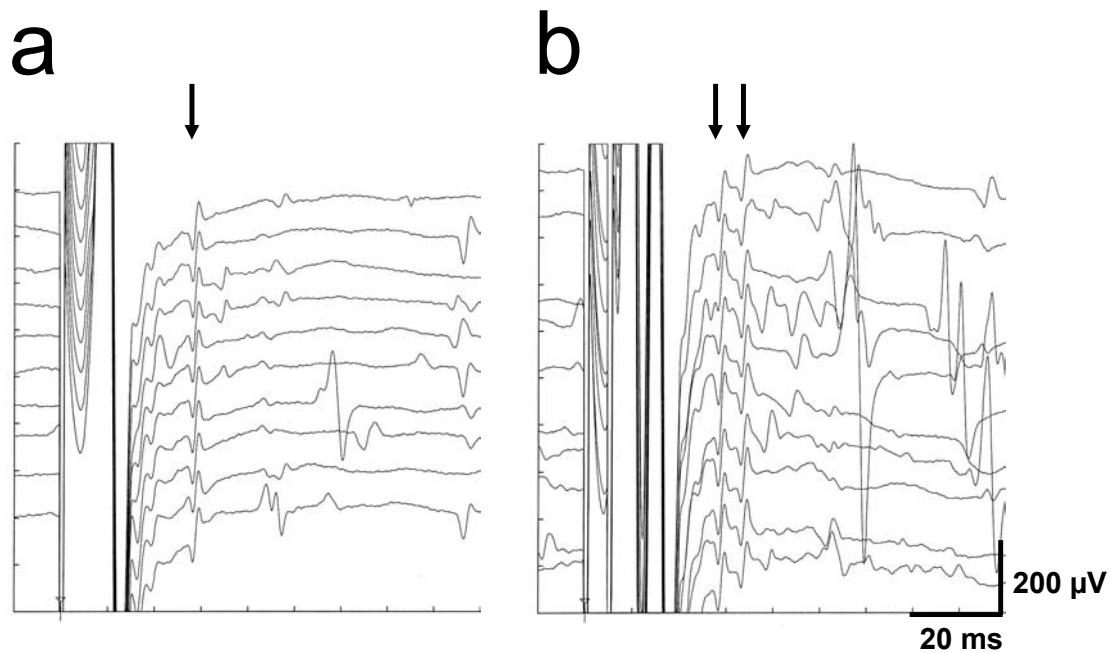


Abbildung 21. Verdoppelung einer A-Welle durch Doppelstimuli (motorischer Axonreflex oder Satellitenpotenzial der M-Antwort). F-Wellenableitung des N. tibialis bei einem Patienten mit hereditärer motorischer und sensibler Neuropathie (HMSN) vom Typ I. a: Auf Einzelstimuli folgt mit 100 % Persistenz eine A-Welle (Pfeil). b: Auf Doppelstimuli kommt es zu einer Verdoppelung derselben A-Welle (Pfeile). Ab etwa 50 ms nach dem Stimulus treten einige Willkürpotenziale auf.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Fehlerbetrachtung

#### 5.1.1 Sicherheit der Diagnose

Die Zuordnung von Patienten zu Gruppen entsprechend der bei ihnen gestellten Diagnose spielt für die Validität der Ergebnisse und deren Interpretation eine wichtige Rolle. Große diagnostische Sicherheit besteht aufgrund handfester klinischer und paraklinischer Befunde bei allen Polyneuropathien, neurodegenerativen Erkrankungen, den verschiedenen Muskelerkrankungen, den mitochondrialen Enzephalomyopathien sowie den mechanisch bedingten Neuropathien. Allenfalls konnte bei Wurzelläsionen in einzelnen Fällen die Zuordnung zur Gruppe mit lumbaler Spinalkanalstenose bzw lumbosakraler Monoradikulopathie schwierig sein. Manche Fehler bei der diagnostischen Einordnung spielen vermutlich eine untergeordnete Rolle. Z.B. können Patienten mit Myalgien prinzipiell an einer latenten metabolischen Myopathie erkrankt sein, die nicht in jedem Fall gesichert werden kann. Bei Myalgien und bei Myopathien fanden sich A-Wellen nicht gegenüber der Kontrollgruppe gehäuft.

#### 5.1.2 Detektion von A-Wellen

Signal-Rausch-Verhältnis. Bei der Darstellung von A-Wellen mit Oberflächen-elektroden geht man stillschweigend davon aus, dass die A-Wellen vollständig erfasst werden. Dies muss jedoch nicht in jedem Fall so sein. Die visuelle Detektion einer A-Welle mit Oberflächenelektroden setzt ein genügendes Signal-Rausch-Verhältnis voraus. Bei GBS-Patienten wurde die Schwelle zur Erfassung von A-Wellen in Oberflächenableitungen mit  $10 \mu\text{V}$  angegeben (Kornhuber et al., 1999). Aufgrund der Vergleichbarkeit der Methodik kann dieser Schwellenwert auch für die vorliegende Arbeit angenommen werden.

Die Amplitude einer A-Welle hängt von mehreren Faktoren ab: (1) Elektrisch aktive Muskelmasse der jeweiligen motorischen Einheit, (2) Schichtdicke (und elektrischer

Widerstand) von Haut, Unterhaut und Faszie, (3) Position der motorischen Einheit relativ zur Ableiteelektrode über dem Muskelbauch. Abgesehen von Erkrankungen mit Ödemneigung wie etwa der Critical-Illness-Multisystemerkrankung, dürften die unter (2) und (3) aufgeführten Faktoren bei den verschiedenen Patientengruppen im Durchschnitt gleich sein. Der entscheidende Parameter ist somit die Größe einer motorischen Einheit (bzw. die Muskelmasse, die von einem Axon innerviert wird). Nach Verlust motorischer Einheiten kommt es u.a zum Anschluss herrenloser Muskelfasern an verbliebene motorische Einheiten, deren Muskelaktionspotenziale dadurch zunehmen. Das bedeutet, dass bei chronisch-neurogenen Prozessen (metabolisch-toxische PNP, lumbale Spinalkanalstenose, ALS u.a.) das Signal-Rausch-Verhältnis besser wird und A-Wellen seltener dem Nachweis entgehen. Ein gewisser Zuwachs der Zahl von A-Wellen bei Neuropathien im Vergleich zur Kontrollgruppe ist daher möglicherweise auf das bessere Signal-Rausch-Verhältnis zurückzuführen. Das Ausmaß dieses Effektes kann aufgrund der vorliegenden Daten kaum abgeschätzt werden, da aus der Reduktion der Amplitude des Summenaktionspotenzials nicht auf die Zunahme der Amplitude einzelner motorischer Einheiten geschlossen werden kann.

Im Falle von Myopathien geht der Verlust von Muskelmasse auf die einzelne motorische Einheit zurück, deren Muskelaktionspotenziale ebenfalls reduziert sind. Dadurch wird das Signal-Rausch-Verhältnis der A-Wellen schlechter und es können (mehr) A-Wellen dem Nachweis entgehen. Die Verminderung der Ausbeute an A-Wellen kann nur grob abgeschätzt werden. Bei GBS-Patienten besteht eine linksschiefe Amplitudenverteilung der A-Wellen, von denen die Hälfte kleiner ist als 50  $\mu$ V und 7 % größer als 120  $\mu$ V (Kornhuber et al., 1999). Eine solche linksschiefe Verteilung ist stets zu erwarten, weil bei gleicher Größe der motorischen Einheiten hohe Amplituden überwiegend von wenigen motorischen Einheiten unmittelbar unter der Ableiteelektrode (über dem Muskelbauch) stammen, während mit zunehmendem Abstand von dieser Elektrode immer mehr motorische Einheiten mit niedrigeren Amplituden zum Signal beitragen.

Die A-Wellenamplituden bei GBS-Patienten dürften etwas niedriger sein als bei Kontrollpatienten, und zwar wegen der durch Demyelinisierung bedingten abnormen temporalen Dispersion der Muskelaktionspotenziale. Versucht man also bei den oben angegebenen Messwerten bei GBS-Patienten eine Korrektur für die temporale Dispersion

vorzunehmen, um auf A-Wellenamplituden bei gesunden Personen zu schließen, so liegt evtl. die Hälfte der Amplituden unter 70  $\mu$ V und ein Viertel unter 25  $\mu$ V.

Bei den Patienten mit Myopathie war das durchschnittliche motorische Summenaktionspotenzial um 38 % gegenüber dem der Kontrollgruppe reduziert (Tabelle 6). Dies bedeutet, dass bei gleicher Anzahl von motorischen Einheiten die Amplitude der einzelnen motorischen Einheit im Durchschnitt ebenfalls um 38 % kleiner war als bei Kontrollpatienten. Bei Reduktion der A-Wellenamplituden um ein Drittel ist die Reduktion im Schwellenbereich entscheidend, also im Bereich zwischen 10 und 15  $\mu$ V. In diesem Amplitudenbereich dürften grob geschätzt 15 % der A-Wellen liegen. Um so viel könnte die Zahl von A-Wellen des N. tibialis bei Patienten mit Myopathie im Durchschnitt unterschätzt worden sein.

Artefakterkennung/Artefaktausschluss. Die Beobachtung von A-Wellen in einer F-Wellenableitung setzt die Untersuchung eines entspannten Patienten voraus. In manchen Fällen war ein geeigneter Entspannungszustand nicht herbeizuführen. Eine geringe Anzahl von Kurven, die bei wenig entspannten Patienten gewonnen worden waren, ist daher von der Analyse ausgeschlossen worden. Dennoch sind manche Kurven gering mit Potenzialen kontaminiert, z.B. durch Faszikulationen oder auch vereinzelte Willkürpotenziale (vgl. z.B. Abb. 21). Aus diesem Grunde wurden A-Wellen erst dann als solche akzeptiert, wenn mindestens 3 Signale (nach 10 Stimuli) mit gleicher Gestalt und Latenz vorhanden waren. Dieses „30 %-Kriterium“ wurde von einer früheren Untersuchung übernommen (Kornhuber et al., 1999). Andere Autoren haben alternativ eine Persistenz der A-Wellen von mindestens 40 % gefordert, also z.B. 8 A-Wellen auf 20 Stimuli (Bischoff et al. 1996; Puksa et al., 2002; Rowin und Meriggioli, 2000). Dieses Vorgehen wurde damit begründet, dass die Annahme eines Signals als A-Welle möglichst nicht überschätzt werden sollte (Bischoff et al., 1996). Es gibt jedoch keinen vernünftigen Grund, Graphoelemente abzulehnen, die sich eindeutig wie A-Wellen verhalten und eine geringere Persistenz als 40 % aufweisen. In der vorliegenden Arbeit orientierte sich das Vorgehen an der Nachweisbarkeitsgrenze analog zum üblichen Vorgehen bei F-Wellen.

Maskierung von A-Wellen durch die M-Antwort. A-Wellen mussten sich deutlich von der M-Antwort und von der F-Welle unterscheiden. Dies bedeutete, dass nahe der M-

Antwort und im Bereich der F-Welle A-Wellen nicht in jedem Fall sicher zu beurteilen waren. Dies führte vermutlich zu einer Unterschätzung der Zahl tatsächlicher A-Wellen. Es gibt bislang nur eine Möglichkeit, dieses Problem zu beheben, und zwar die Darstellung von A-Wellen einzelner motorischer Einheiten mit Nadelelektroden. Dies ist für den Patienten belastend, und bei einer einzelnen A-Welle kann es schwierig sein, sie mit der Nadelelektrode zu finden.

Überlagerung von A-Wellen. Sich überlappende multiple A-Wellen bei Patienten mit autoimmun bedingten Polyneuropathien oder mit lumbaler Spinalkanalstenose (vgl. Abbildungen 13b und c sowie 14 bis 16) konnten zu einer Unterschätzung der Zahl von A-Wellen führen. Die Schätzung erfolgte so, dass Signale, die einer kompletten „Sinuswelle“ entsprachen als 1 A-Welle gewertet wurden (es sei denn, Unterschiede im Persistenzverhalten oder eine unterschiedliche Reizschwelle erlaubten eine Abgrenzung wie in Abb. 13c und 14). Dies konnte prinzipiell zu einer Überschätzung der Zahl von A-Wellen führen, nämlich wenn die einzelne A-Welle komplexer war als die angenommene Sinuswelle. Evtl. hoben sich die Fehler gegenseitig auf.

Bei dem untersuchten Patienten mit Neuromyotonie war die Annahme ektoper Reizantworten als A-Wellen nach formalen Kriterien kaum möglich, weil die Fülle sich überlagernder Reizantworten die Feststellung der Konstanz von Latenz- und Konfiguration einzelner Reizantworten nahezu unmöglich machte (Abb. 13d). Eine ähnliche Situation besteht auch bei experimentell durch Druck induzierten A-Wellen (Abb. 6 und 7).

### 5.1.3 Elektroneurographische Variablen

Elektroneurographische Parameter tragen zur Charakterisierung der Art einer Neuropathie bei. Bei verminderter NLG ist von einer Läsion der Myelinscheide auszugehen (Demyelinisierung, Resierung), bei Amplitudenreduktion der M-Antwort eher von einem Verlust von Axonen oder Muskelmasse. Da Demyelinisierung bislang als wesentliche Ursache für A-Wellen angesehen wird (Tomasulo, 1982; Roth, 1985; Rowin & Meriggioli, 2000), erscheint eine Fehlerbetrachtung der einzelnen elektroneurographischen Variablen sinnvoll.

Die M-Antwortamplitude ist der elektroneurographische Wert mit der größten Präzision. Die Amplitude wird ermittelt als Differenz von Maximum und darauffolgendem Minimum der M-Antwort unter der Bedingung der supramaximalen Stimulation (Erregung aller motorischen Axone des Nerven). Diese Werte werden mittels Kursoren an der auf Datenträger gespeicherten Kurve bestimmt. Die M-Antwortamplitude hängt allgemein von einer Reihe von Faktoren ab. Die wichtigsten davon sind: (1) Leitgeschwindigkeitsspektrum der Axone zwischen Stimulus und Muskel (bei unterschiedlicher Leitgeschwindigkeit wird die M-Antwort breiter und die Amplitude bei annähernd gleich bleibender Fläche niedriger), (2) Anzahl der stimulierbaren bzw. fortleitenden motorischen Einheiten (3) Muskelmasse.

Die NLG ist das Verhältnis zwischen der Strecke zwischen distaler und proximaler Kathodenposition und der Latenz zwischen dem Beginn der jeweiligen M-Antwort. Die Messung der NLG ist mit etwa folgenden Ungenauigkeiten behaftet: Mit dem Zentimetermaß kann auf etwa 0,5 cm genau gemessen werden. Um den Nerven supramaximal zu stimulieren, werden die Stimulationselektroden in der Regel fest auf die Haut über dem Nerven gedrückt (vor allem in der Kniekehle). Dabei kann es zu einer Verschiebung der Haut über dem Nerven kommen. Diese macht bis zu 0,5 cm aus. Bei tief gelegenen Nerven (Nervus tibialis in der Kniekehle) ist eine relativ hohe Reizintensität erforderlich, um den Nerven supramaximal zu stimulieren. Wenn der Nerv nicht direkt unter der Kathode supramaximal stimuliert wurde, sondern etwas proximal oder distal, kommt es nochmals zu einer möglichen Ungenauigkeit von bis zu 0,5 cm (nur im Bereich der Kniekehle). Nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz von Gauß (Kuchling, 1981) macht sich der durch die Einzelstrecken bedingte Fehler (Ungenauigkeiten beim Ablesen des Zentimetermaßes von je 0,5 cm distal und proximal und die Fehler durch Verschieben der Haut und Stimulation des Nerven in einer Entfernung von je 0,5 cm) in der Form  $\Delta s = \sqrt{(\Delta s_1^2 + \Delta s_2^2 + \Delta s_3^2 + \Delta s_4^2)}$  bemerkbar.  $\Delta s = \sqrt{(4 \times (0,5 \text{ cm})^2)} = 1 \text{ cm}$ . Bei einer Distanz zwischen Kniekehle und Innenknöchel von 40 cm beträgt die Unsicherheit der in die NLG eingehenden Streckenbestimmung also maximal  $\Delta s/s = 1\text{cm}/40\text{cm} = 2,5 \%$ .

Am Rechner wurde der früheste Abgang der M-Antwort bei hoher Verstärkung (100 bis 200  $\mu\text{V}/\text{Bildschirmteilung}$ ) mit Kursoren bestimmt. Die Genauigkeit dieser

Messung hängt vom Signal-Rausch-Verhältnis ab. Insbesondere bei M-Antworten mit niedriger Amplitude ist eine gewisse Ungenauigkeit der NLG die Folge. Die Latenz zwischen den Reizantworten lag im Normalfall bei ca. 10 ms. Bei einer Abtastrate von 5000 Hz oder darüber (5 oder mehr Datenpunkte pro ms) könnte eine Fehleinschätzung bis zu einer halben Millisekunde betragen und somit einen Fehler von maximal 5 % ausmachen. Die Anwendung des Fehlerfortpflanzungsgesetzes von Gauß (Kuchling, 1981) liefert bei zwei Einzelfehlern  $\Delta s/s$  und  $\Delta t/t$  von 2,5 % bzw. 5 % einen Gesamtfehler der NLG =  $s/t$  von  $\sqrt{(\Delta s/s)^2 + (\Delta t/t)^2} = 5,6\%$ .

Genauigkeit der F-NLG. Die gemessene Strecke zwischen Innenknöchel und Bauchnabel + 10 cm gibt die tatsächliche Strecke zwischen Stimulusposition und Vorderhornzelle im Rückenmark nur ungenau wieder. Die Zeit für die Wiedererregung des Axons ist nicht sicher bekannt. Es wurde eine Zeit von etwa 2 ms zu Grunde gelegt. In Analogie zur frühesten Abweichung der M-Antwort von der Grundlinie wird die kürzeste F-Wellenlatenz für die Bestimmung der F-NLG herangezogen. Wegen der häufig niedrigen Amplitude ist es manchmal nicht leicht, den frühesten Abgang der F-Welle exakt zu bestimmen. Für die F-NLG ist es insgesamt schwerer, den Fehler abzuschätzen als für die NLG über distalen Nervensegmenten. Wenn man die tatsächlichen Messwerte heranzieht (Tab. 2 und 6), bemerkt man, dass (1) die Mittelwerte von NLG und F-NLG recht gut übereinstimmen und dass (2) die Streuung der F-NLG meist geringer ist als die der NLG. Somit scheint die Bestimmung der F-NLG eher mit einem geringeren Fehler behaftet zu sein als die der NLG.

## 5.2 Art der A-Wellen

In routinemäßigen F-Wellenableitungen wird nicht zwischen den verschiedenen Formen von A-Wellen differenziert. Die Unterscheidung der A-Wellenarten ist mit dem Vergleich der Ergebnisse nach Doppelstimuli im Vergleich mit Einfachstimuli möglich. In der vorliegenden Arbeit wurden F-Wellen bei einer Stichprobe von 81 Nerven (46 Patienten) vergleichend mit supramaximalen Einzel- und Doppelstimuli untersucht. 58 von 64 A-Wellen ließen sich durch Doppelreiz auslösen (ca. 90 %), so dass von ektopen Nachentladungen am selben Axon ausgegangen werden kann. 6 A-Wellen waren als Ausdruck axonaler Verzweigungen nach Doppelstimuli dupliziert (10 %). 4

dieser 6 A-Wellen stammten von 2 Nerven eines Patienten mit HMSN Typ I (vgl. Abb 21). Hinweise für myoaxonale Ephapsen wurden nicht beobachtet. Myoaxonale ephaptische Reizantworten zeigten im Vergleich zu Axonreflexen meist keine Persistenz von 100 % und wiesen insbesondere keine konstante Duplikation nach Doppelstimuli auf (Roth, 1993). Es gibt somit vor allem 2 Möglichkeiten für die Entstehung von A-Wellen: (1) Übererregbarkeit ohne morphologische Veränderung des Axons (ektope axonale Nachentladung) und (2) axonale Strukturveränderung i.S. von überzähligen Axonverzweigungen ohne zusätzliche Übererregbarkeit. Die Frage nach der Lokalisation der Axonaufzweigung relativ zum Stimulus – proximale Gabelung: Axonreflex; distale Gabelung: Satellitenpotenzial der M-Antwort – spielt unter pathophysiologischen Gesichtspunkten keine wesentliche Rolle. Axonreflexe werden überwiegend durch supramaximale Stimuli eliminiert. Ferner macht ihr Entstehungsort in distalen Nervenabschnitten, dass sie aufgrund kurzer Latenzen oft von der M-Antwort überdeckt werden. So wurde nur etwa jeder 4. Axonreflex unmaskiert jenseits der supramaximal stimulierten M-Antwort registriert (Roth, 1978, S. 248). Supramaximale Stimulation und der Einsatz von Oberflächenelektroden begünstigen also den Nachweis ektoper axonaler Nachentladungen. Das Persistenzverhalten der untersuchten A-Wellen in der gesamten Stichprobe (66 %) entsprach dem der mit Doppelstimuli untersuchten Stichprobe (59 %). Die Persistenz-Befunde bestätigen frühere Beobachtungen einer meist unter 100 Prozent liegenden Persistenz bei Patienten mit verschiedenen Neuropathien (Tomasulo, 1982; Roth, 1985). Axonreflexe und Satellitenpotenziale der M-Antwort weisen demgegenüber meist eine Persistenz von 100 % auf (Fullerton und Gilliatt, 1965; Roth, 1978). Die in der vorliegenden Arbeit deutlich unter 100 % liegende Persistenz in der gesamten Stichprobe kann folglich als indirekte Bestätigung für einen hohen Anteil ektoper axonalen Nachentladungen gelten.

Die Charakterisierung der A-Wellen bei 3 GBS-Patienten lässt folgende Schlüsse zu: (1) Die gegenläufige Veränderung der Latenzen von M-Antwort und A-Wellen bei Änderung der Stimulusposition belegt die A-Wellenentstehung proximal des Stimulus (Abb. 12). (2) Unterschiedliche Reizschwellen der A-Wellen bei schrittweiser Erhöhung der Reizintensität sind vereinbar mit der Beteiligung unterschiedlicher motorischer Einheiten an multiplen A-Wellen (Abb. 11). (3) Die Untersuchung mit Mehrfachstimuli (Abb. 13) ergab aufgrund der Vielzahl an A-Wellen nicht so übersichtliche Ergebnisse wie bei der Untersuchung einzelner A-Wellen (Abb. 19 bis 21). Offen-

sichtlich wurden neben der Auslöschung von A-Wellen durch Mehrfachreize auch neue A-Wellen generiert. Im Rahmen des Erkrankungsprozesses waren daher weit mehr motorische Einheiten übererregbar als die Ergebnisse mit Einzelstimuli zu erkennen geben. (4) Jenseits dieser elektrophysiologischen Charakteristika spricht die Manifestation der A-Wellen innerhalb weniger Tage ebenfalls für das Vorliegen ektoper axonaler Nachentladungen. Demgegenüber benötigen Axonsprosse Monate bis über ein Jahr für ihr Wachstum (Devor und Govrin-Lippmann, 1979).

Aus der Klassifizierung des Typs der A-Welle können sich klinisch relevante Informationen ergeben. Bei Duplizierung auf Doppelstimuli ist von einer länger zurückliegenden Noxe auszugehen, weil die Neubildung axonaler Sprosse im Nerven bzw. im Muskel entsprechend viel Zeit benötigt. Demgegenüber sind ektope axonale Nachentladungen bereits binnen Tagen nach einer Schädigung nachweisbar (GBS, mechanisch bedingte Nervenläsion) und somit für die Diagnose akuter oder subakuter Erkrankungen wertvoll.

Eine nähere Klassifizierung von A-Wellen (z.B. durch Doppelstimuli) ist nicht in jedem Fall nötig. Gegenüber der Elektroneurographie ermöglicht die Nadelelektromyographie eine viel genauere qualitative und quantitative Beurteilung der Akuität einer motorisch-axonalen Läsion. Demgegenüber nimmt bei den Immun-Neuropathien die Ausbeute an A-Wellen durch Doppelstimuli um etwa  $\frac{3}{4}$  im Vergleich zu Einzelreizen zu, weil A-Wellen bei Doppelstimuli durch Bahnungseffekte *de novo* ausgelöst wurden. Damit könnte evtl. die diagnostische Abgrenzung der behandelbaren MMN von der nahezu unbehandelbaren ALS verbessert werden.

### 5.3 A-Wellenbefunde im Vergleich mit Literaturangaben

Puksa et al. beobachteten bei Patienten mit normalen elektroneurographischen Variablen A-Wellen am N. medianus und ulnaris in 2 %. am N. peronäus in 14 % und am N. tibialis (n = 125) in 25 % (Puksa et al., 2000). Nur selten wurde mehr als 1 A-Welle pro Nerv gesehen. Die in der vorliegenden Untersuchung in der Kontrollgruppe gefundene Häufigkeit von A-Wellen (27 %, n = 237) am N. tibialis stimmt gut mit diesen Angaben überein.

Beim akuten GBS wurde mit Abstand vor allen anderen Patientengruppen die größte Zahl an A-Wellen pro Nerv beobachtet (Tab. 5 und 6, Abb. 13b; Abb. 14 bis 16). Lediglich bei der Neuromyotonie waren evtl. noch mehr A-Wellen darstellbar als beim GBS (Abb. 10d). Die Zahl von knapp  $7 \pm 4$  A-Wellen je Nerv bei Patienten mit GBS bestätigt die zuvor gefundene Zahl von  $8 \pm 4$  A-Wellen pro Nerv (N. tibialis; Kornhuber et al., 1999). Über multiple A-Wellen bei Patienten mit GBS war auch früher in einzelnen Fällen berichtet worden (Gilchrist, 1988; Magistris and Roth, 1992; Bischoff et al., 1996). In der Gruppe der verschiedenen Immunneuropathien wurden signifikante negative Korrelationen der Anzahl von A-Wellen pro Nerv mit M-Antwortamplitude und F-Wellenleitgeschwindigkeit beobachtet (Tab. 9; Abb. 18). Diese Ergebnisse untermauern den zuvor mitgeteilten Befund einer Korrelation zwischen der Zahl an A-Wellen und der Abnahme der M-Antwortamplitude (Kornhuber et al., 1999). Dabei ist nicht von einem kausalen Zusammenhang auszugehen. Eher treten im Rahmen des Krankheitsprozesses gleichzeitig sowohl Demyelinisierung und Axonverlust als auch Überregbarkeit (A-Wellen) von motorischen Axonen auf.

Das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) wird als Variante des GBS aufgefasst (Miller-Fisher, 1956; Katsuno et al., 2002). Bei dieser Erkrankung waren A-Wellen nicht häufiger zu beobachten als in der Kontrollgruppe (Tab. 6; Abb. 13a). Somit kann das Vorhandensein oder Fehlen von A-Wellen zur besseren diagnostischen Diskriminierung zwischen GBS und MFS beitragen. Bislang stützt sich diese Unterscheidung neben der klinischen Symptomatik vor allem auf das Vorliegen bestimmter Auto-Antikörper im Blutserum (GQ1b-Antikörper bei Patienten mit MFS und GM1-Antikörper bei Patienten mit GBS (Willison et al., 2002). In früheren Untersuchungen über A-Wellen ist nicht zwischen verschiedenen Formen von GBS differenziert worden (Gilchrist, 1988; Magistris and Roth, 1992; Bischoff et al., 1996; Rowin und Meriglioli, 2000). Es erscheint daher denkbar, dass neben Patienten mit GBS auch einige Patienten mit MFS eingeschlossen worden waren. Dies ist ein möglicher Grund, warum Bischoff et al. (1996) und Rowin und Meriglioli (2000) „nur“ bei etwa 70 % ihrer „GBS“-Fälle A-Wellen in den F-Wellenableitungen fanden. Ein anderer möglicher Grund wäre, dass Beinnerven nicht in jedem Fall untersucht wurden.

Nach Patienten mit akutem GBS wurden A-Wellen in den Kurven von Patienten mit chronischem GBS (CIDP und MMN) am zweithäufigsten beobachtet ( $3 \pm 2$ ). In der Untergruppe der Patienten mit CIDP wurden tendenziell mehr A-Wellen pro Nerv beobachtet ( $4 \pm 2$ ) als in der Untergruppe der Patienten mit MMN ( $2 \pm 1,5$ ). Diese Befunde decken sich mit der von Rowin und Meriggioli (2000) gefundenen Häufung von A-Wellen bei Patienten mit chronischem GBS. Ein direkter Vergleich der Befunde ist nicht möglich, weil Rowin und Meriggioli (2000) keine gesonderten Angaben für den N. tibialis mitgeteilt haben.

Von den übrigen Polyneuropathien weisen F-Wellenableitungen bei Patienten mit sekundär entzündlicher PNP die höchste Zahl von A-Wellen auf ( $1,35 \pm 1,6$ ). Diese Zahl liegt deutlich unter der bei Patienten mit akutem oder chronischem GBS. Innerhalb dieser recht heterogenen Patientengruppe war keine sonderliche Häufung bei einer bestimmten Autoimmunerkrankung nachweisbar.

Bei den metabolisch-toxischen Polyneuropathien lag die Zahl von  $0,9 \pm 1,1$  A-Wellen pro Nerv signifikant über der von Kontrollpatienten ( $0,4 \pm 0,7$ ;  $p < 0,005$ ). Bei 61 % von 219 Patienten wurde mindestens 1 A-Welle nachgewiesen. Andere Untersucher fanden A-Wellen in 64,7 % von 102 Patienten mit Polyneuropathien außer GBS (Bischoff et al., 1996) bzw. bei 52 % von Patienten mit hereditärer bzw. erworbener PNP (Roth, 1985). In einer weiteren Studie wurden A-Wellen bei 11,5 % von 148 Patienten mit „axonalen“ Neuropatien beobachtet und bei 66,7 % von 24 Patienten mit „demyelinisierenden“ Polyneuropathien (Rowin und Meriggioli, 2000). Eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien ist schon deshalb nicht gegeben, weil die Daten anderer Autoren nicht einzelnen Nerven zugeordnet werden können.

Bei überwiegender Demyelinisierung (hereditäre PNP) war in der vorliegenden Untersuchung keine signifikant vermehrte Anzahl von A-Wellen nachweisbar. Die Zahl von  $0,9 \pm 1,3$  A-Wellen pro Nerv lag in dieser Patientengruppe in der gleichen Größenordnung wie bei den metabolisch-toxischen Polyneuropathien und erreichte vermutlich wegen der geringeren Anzahl untersuchter Nerven keine statistische Signifikanz. Zuvor hatten andere Autoren bereits über das Vorkommen von A-Wellen bei Patienten mit hereditärer PNP berichtet (Roth, 1978; Christova et al., 1999; Rowin und Meriggioli, 2000). Bei 17 Patienten mit HMSN Typ II fanden sich A-Wellen in 24 %,

bei 12 Patienten mit HMSN Typ I in 58 % (Christova et al., 1999). In Übereinstimmung mit diesen Befunden war die Zahl der A-Wellen bei der schwerer verlaufenden HMSN Typ I in der vorliegenden Studie tendenziell größer als bei HMSN Typ II (43 % vs. 36 %). Bei Patienten mit HMSN ließen sich viele A-Wellen als Axonreflexe charakterisieren (Roth, 1978, 1985). Zu diesem Befund passt die Persistenz von 100 % der 5 von Christova et al. (1999) abgebildeten A-Wellen bei HMSN-Patienten ebenso wie die Verdoppelung von 4 A-Wellen bei 2 Nerven eines Patienten mit HMSN Typ I auf Doppelstimuli in der vorliegenden Untersuchung (s.o.). Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Befunden, dass Demyelinisierung per se nur in begrenztem Umfang zur Auslösung von A-Wellen prädisponiert. Und wenn bei nicht-entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathien A-Wellen beobachtet werden, handelt es sich evtl. eher um Axonreflexe oder Satellitenpotenziale als um ektope axonale Nachentladungen.

Bei Patienten mit mechanisch bedingten Nervenläsionen wird eine vermehrte Anzahl von A-Wellen unterstellt (Roth, 1985; Bischoff et al., 1996; Kostadinova, 1999; Rowin und Meriglioli, 2000), jedoch nicht eindeutig belegt. Kostadinova fand bei 54 % der Patienten mit Läsionen der Wurzeln L5 oder S1 A-Wellen in F-Wellenableitungen des N. peronäus oder tibialis (Kostadinova, 1999). Es ist nicht angegeben, ob die Häufigkeit von A-Wellen auf der Läsionsseite signifikant von der Gegenseite abwich. In den anderen Arbeiten wurde weder nach der Läsionsseite noch zwischen Armen und Beinen differenziert (Roth, 1985; Bischoff et al., 1996; Rowin und Meriglioli, 2000). In der vorliegenden Untersuchung hatten mechanisch bedingte Nervenläsionen einen signifikanten Einfluss auf die Auslösung von A-Wellen. Die Anzahl der A-Wellen war sowohl gegenüber nicht lädierten Nerven signifikant verschieden ( $2,0 \pm 1,7$  vs.  $0,7 \pm 1,0$  A-Wellen pro Nerv;  $p < 0,005$ ) als auch gegenüber den Nerven der Kontrollgruppe ( $0,4 \pm 0,7$ ;  $p < 0,005$ ).

Kürzlich wurden A-Wellen bei 6 von 10 bzw. 2 von 31 Patienten mit motorischer Systemerkrankung beobachtet (Bischoff et al., 1996; Rowin und Meriglioli, 2000) sowie bei 7 von 18 Patienten mit ALS oder nach Poliomyelitis (Roth, 1985). In der vorliegenden Arbeit wurden A-Wellen bei 36 von 50 Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet, (u.a. bei 23 von 32 ALS-Patienten) bzw. bei 55 % (53 %) der Nerven. Der Mittelwert von  $1,0 \pm 1,1$  A-Wellen pro Nerv bei Patienten mit

neurodegenerativen Krankheiten war dem bei verschiedenen metabolisch-toxischen Polyneuropathien vergleichbar. Insofern lässt sich aus der Anwesenheit von A-Wellen kein Bezug zur Diagnose ALS herstellen. Eher spricht der Nachweis multipler A-Wellen gegen diese Diagnose und z.B. für eine multifokale motorische Neuropathie.

Bei Patienten mit Myopathien waren A-Wellen nicht signifikant häufiger zu beobachten als in der Kontrollgruppe. In 2 Studien sind bei Patienten mit Myopathien überhaupt keine A-Wellen beobachtet worden (Bischoff et al., 1996; Rowin und Meriglioli, 2000). Allerdings ist nicht angegeben, bei wie vielen der 12 bzw. 38 untersuchten Patienten der N. tibialis untersucht worden war.

In der Gruppe „Verschiedene“ war die Zahl der A-Wellen pro Nerv gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht und war ähnlich hoch wie bei Patienten mit metabolisch-toxischen Neuropathien bzw. mit neurodegenerativen Krankheiten. Literaturwerte liegen für die unter „Verschiedene“ subsumierten Diagnosegruppen bislang nicht vor.

#### **5.4 Physiologische Einflüsse auf das Vorkommen von A-Wellen**

In Fällen in denen A-Wellen bei gesunden Probanden beobachtet und elektrophysiologisch näher charakterisiert wurden, verhielten sie sich wie ektopische axonale Nachentladungen (Tomasulo 1982). Umgekehrt wurde Roth bei gezielter Suche nach Axonreflexen in Nerven von 250 Patienten mit unauffälligen elektroneurographischen Befunden nicht in einem Fall fündig (Roth, 1978).

Die genauen Bedingungen, die zur Auslösung von ektopen axonalen Nachentladungen führen, sind nicht bekannt. Evtl. tragen lang anhaltende physiologische Axondepolarisationen, die im Anschluss an ein Aktionspotenzial in und über myelinisierten Axonen registriert werden konnten (Barrett und Barrett, 1993), zur Entfesselung der Reizantworten bei. Die maximale Amplitude der Depolarisation betrug abhängig vom Ruhemembranpotenzial 5 bis 20 mV, bei Hyperpolarisation bis 26 mV (Barrett und Barrett, 1982). Die halbe Abklingzeit war mit 20 bis 100 ms erheblich länger als die Refraktärzeit, die nur wenige Millisekunden betrug. Die Auslösung von A-Wellen mit

Doppelstimuli mit langem Interstimulusintervall (Abb. 5) erfordert tatsächlich einen Stimulus mit derartig langer Abklingzeit (Abb. 20; Abb. 5). Diese Tatsache kann somit als Hinweis angesehen werden, dass ein ähnlicher Mechanismus bei der Auslösung ektoper Nachentladungen wirksam ist.

Über die Orte in gesunden Nerven, an denen A-Wellen generiert werden, kann nur spekuliert werden. Wie andere Zellen unterliegen Schwannzellen und die von ihnen gebildeten Myelinscheiden peripherer Nerven vermutlich einem physiologischen Alterungs- und Umbauprozess. Möglicherweise kann in diesem Rahmen vorübergehend eine fokale Übererregbarkeit auftreten („physiologische“ Demyelinisierung). Prinzipiell könnte auch ohne morphologisches Substrat unter gewissen Umständen ein neues Aktionspotenzial generiert werden. In dieser Situation ist allerdings schwer vorstellbar, warum dieses nur von einem Axon und dazu mit konstanter Latenz nach dem Reiz ektop generiert wird.

Die Auslösung von A-Wellen nimmt mit abnehmender Hauttemperatur signifikant zu. Die temperaturabhängige Auslösbarkeit motorischer Reizerscheinungen erinnert an sensible Reizerscheinungen, die in Kälte und insbesondere mit dem Aufwärmen unterkühlter Extremitäten auftreten. Über die Ursache eines Temperatureffektes auf die Auslösbarkeit von A-Wellen lässt sich nur spekulieren. Einflüsse der Temperatur auf die Erregbarkeit von Nerven sind durchaus bekannt. So wurden dicke, myelinisierte Axone bei niedriger Temperatur erregbarer, während dies bei dünnen, unmyelinisierten Fasern bei höheren Temperaturen der Fall war (v. Euler, 1947). Die motorischen Axone der Vorderhornzellen gehören zu den dicken, myelinisierten Axonen. Insofern ist es denkbar, dass ein Teil der A-Wellen bei gesunden Personen auf eine vermehrte physiologische Erregbarkeit der motorischen Axone bei niedriger Temperatur im Bereich des untersuchten Nerven zurückging. Das Öffnungsverhalten einiger Ionenkanäle variiert mit der Temperatur (Story et al., 2003), desgleichen die Kinetik von Ionenpumpen wie etwa der Natrium-Kalium-ATPase. Die Summeneffekte sind im Einzelnen noch ungenügend charakterisiert (Kiernan et al., 2001). In diesem Zusammenhang mag es von Interesse sein, dass Einflüsse der Temperatur auf elektrische Membraneigenschaften bei verschiedenen Spezies gegenläufig sein können, etwa für Invertebratenmuskelfasern im Vergleich mit Vertebratenmuskelfasern (Kornhuber und Walther, 1987; Adams, 1987).

Das Lebensalter hat ebenfalls Einfluss auf die Häufigkeit von A-Wellen. Während bei Patienten unter 30 Jahren 1 A-Welle auf 6 Nerven kommt, liegt dieses Verhältnis ab 40 Jahren bei 1:2,5. Ganz ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich bei gesunden Probanden mitgeteilt (Puksa et al., 2002). Da M-Antwort und F-NLG signifikant vom Lebensalter abhängen (Tabelle 8), entspricht die Korrelation der A-Wellen mit diesen Variablen vermutlich mindestens teilweise einem Alterseffekt.

Im Laufe des Lebens gehen zunehmend motorische Einheiten verloren. Daher nimmt die M-Antwortamplitude mit zunehmendem Alter ab (Tabelle 8, Abbildung 9). Weil die NLG gerade an den schnellleitenden motorischen Einheiten bestimmt wird, nehmen NLG und F-NLG ab, weil auch schnell leitende Axone verloren gehen (Tabelle 8, Abbildung 9).

## 5.5 Pathologische Einflüsse auf das Vorkommen von A-Wellen

Anders als in der Kontrollgruppe haben physiologische Einflüsse bei Patienten mit Läsionen an Nerv oder Muskel keinen Einfluss auf die A-Wellen. Es kann daher mit Grund angenommen werden, dass die jeweilige Erkrankung bzw. Noxe selbst zum Auftreten von A-Wellen prädisponiert. Vermutlich ist dieser Einfluss stärker als physiologische Einflüsse (s.o.), so dass deren Effekt maskiert wird.

### 5.5.1 Entzündung, Demyelinisierung

Demyelinisierung wird bislang als das gemeinsame Prinzip für die Entstehung von A-Wellen angesehen (Roth, 1985; Tomasulo, 1982; Rowin & Meriglioli, 2000), zumal A-Wellen bei demyelinisierenden Erkrankungen häufiger als bei axonalen Polyneuropathien beobachtet wurden (Rowin & Meriglioli, 2000). Daraus wäre zu fordern, dass A-Wellen bei den hereditären Neuropathien viel häufiger sind als bei überwiegend axonalen Prozessen, jedoch fanden sich A-Wellen trotz ausgeprägter Demyelinisierung bei den hereditären Polyneuropathien nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Bei einer NLG von 35 m/s wurden bei den demyelinisierenden hereditären

Polyneuropathien 0.9 A-Wellen pro Nerv beobachtet, wie auch bei den axonal betonten metabolisch-toxischen Polyneuropathien mit einer normalen NLG von 44 m/s. Demgegenüber zeigten F-Wellenableitungen von Patienten mit GBS bei einer NLG von 34 m/s eine um ein Vielfaches höhere Zahl von A-Wellen.

Tatsächlich waren A-Wellen beim GBS ganz überwiegend ektop axonale Nachentladungen. Nur diese Form von A-Wellen kann sich binnen Tagen nach Symptombeginn manifestieren, wenn man von der eher hypothetischen Möglichkeit der Ephapsen absieht. Bei hereditären Polyneuropathien lagen demgegenüber oftmals Axonreflexe vor (Roth, 1978; eigene Beobachtungen, z.B. Abb. 21), also Korrelate länger dauernder morphologischer Umbauvorgänge am Neuriten (Axonaussprössung, Remyelinisierung). Dies heißt nicht, dass strukturelle Veränderungen der Myelinscheide überhaupt nicht zur Auslösung ektoper axonaler Nachentladungen führen können. Es ist im Gegenteil gut bekannt, dass sich von sensiblen Axonsprossen durch Beklopfen Parästhesien triggern lassen. An diesem Hofmann-Tinel-Zeichen lässt sich der Wachstumsfortschritt einer Nervenläsion klinisch verfolgen. Grundlage sind vermutlich ektop axonale Entladungen an sensiblen Axonen. Es ist zu vermuten, dass diese unter gleichen Bedingungen auch von motorischen Axonen ausgelöst werden können.

Ganz prinzipiell spielen für die Entstehung eines Aktionspotenzials die elektrischen Eigenschaften an der Axonmembran bzw. die verschiedenen Ladungsträger, Ionenkanäle und Ionenpumpen die Hauptrolle. Es stellt sich die Frage, auf welche Weise diese Faktoren so verändert sein können, dass eine relativ reproduzierbare Wiedererregung des Axons resultiert. Ursache für die chaotische Vielzahl von „A-Wellen“ bei einem Patienten mit Neuromyotonie in der vorliegenden Untersuchung (Abb. 10d) könnten Autoantikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle sein (Hart et al., 1997). Immun-Polyneuropathien, bei denen von allen anderen Erkrankungen die meisten A-Wellen beobachtet wurden, gehen mit der Bildung verschiedener anti-Gangliosid-Autoantikörper einher (Willison, 2002). Experimentell wurde nachgewiesen, dass nach Exposition einzelner Nervenfasern aus Vorderwurzeln mit anti-Gangliosid-haltigem Serum Leitungsblockierungen auftraten (Lafontaine et al., 1982). Blutserum von Patienten mit verschiedenen Immunneuropathien wirkte ebenfalls blockierend auf die neuromuskuläre Transmission (Roberts et al., 1994; Buchwald et

al.; 1998, Plomb et al., 1999; Buchwald et al., 2001), und auch bei Patienten mit MFS ließen sich elektrophysiologisch Hinweise für eine Fehlfunktion im Bereich der neuromuskulären Übertragung finden (Uncini et al., 1999). Immunglobuline aus Serum von Patienten mit GBS oder mit Neuromyotonie unterdrückte Kaliumströme in chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO-Zellen), die zuvor mit humanen Kaliumkanälen (Kv 1.1 und 1.6) transfiziert worden waren (Nagado et al., 1999). Antikörper, die mit Ionenkanälen interagieren, stellen folglich eine mögliche, wenn nicht die wesentliche Ursache für die Manifestation von A-Wellen beim GBS und bei anderen Immunneuropathien dar. Diese Annahme bietet eine Erklärung für die rasche Besserung eines Teils der Symptome durch Plasmapherese (GBS-study group, 1985).

Es wäre alternativ oder zusätzlich vorstellbar, dass Immunmediatoren eine vermehrte Membranerregbarkeit hervorrufen. Kürzlich wurde gezeigt, dass Serotonin, Interleukin-1, Bradykinin und der Nervenwachstumsfaktor NGF die Erregbarkeit sensorischer Axone via Interaktion mit Säure-sensitiven Ionenkanälen erhöhen (Mamet et al., 2002). Für motorische Axone bedürfen diese Befunde einer Bestätigung. Ferner könnte sich das Ionenmilieu in Nachbarschaft der Axonmembran verändern. So leckt evtl. aus der geschädigten Myelinscheide kaliumreiche intrazelluläre Flüssigkeit heraus. Kaliumhaltige Lösungen aus einer Pipettenspitze bewirkten eine Membrandepolarisation und führten zu axonalen Spontanentladungen (Barrett and Barrett, 1993, Kapoor et al., 1993). Letztere wurden durch die selektiven Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin und Tetraethylammonium antagonisiert (Kapoor et al., 1993). Plasmapherese kann auf das Ionenmilieu Einfluss nehmen (Morimatsu et al., 2003) und könnte evtl. darüber eine Besserung der Symptome bei Patienten mit Immunneuropathien bewirken. Gegen diese Hypothese spricht die Tatsache, dass die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen bei Patienten mit GBS die gleiche günstige Wirkung entfaltet wie Plasmapherese (Plasma exchange etc., 1997), denn Immunglobuline sollten keinen wesentlichen Einfluss auf das periaxonale Ionenmilieu haben.

Das Fehlen von A-Wellen bei der GBS-Variante MFS ist u.a. vereinbar mit der Vorstellung, dass die bei dieser Erkrankung vorkommenden Auto-Antikörper die Funktion von Ionenkanälen in der Membran motorischer Axone nicht in der gleichen Weise beeinflussen wie bei den anderen Immunpolyneuropathien. Somit stützen die A-

Wellenbefunde die Auffassung, dass zwischen GBS und MFS pathogenetische Unterschiede bestehen (Katsuno et al., 2002).

Wenn man postuliert, dass Autoantikörper die Erregbarkeit der Axonmembran verändern, so erscheint es denkbar, dass ein ähnlicher Einfluss z.B. auch auf die Reizleitung an Skelett- und Herzmuskel auftreten kann. Tatsächlich sind kardiale Komplikationen bei akuten Immun-Polyneuropathien nicht selten. Z.B. treten in einem Teil der Fälle schwer beherrschbare kardiale Rhythmusstörungen auf. Diese wurden bislang im Sinne einer autonomen Beteiligung der Polyneuropathie interpretiert (Hiraga et al., 2003; Iga et al., 1995; Feiden et al., 1988; Flachenecker et al., 2001). Demgegenüber erscheint es aufgrund der hier angestellten Überlegungen möglich, jenseits der Neuropathie eine direkte kardiale Beteiligung bei Patienten mit GBS in Erwägung zu ziehen. Für diese Möglichkeit spricht, dass bei Patienten mit GBS in einzelnen Fällen elektrokardiographisch fassbare Erregungsrückbildungsstörungen beobachtet wurden (Yoshii et al., 2000; Hiraga et al., 2003; Iga et al., 1995; Feiden et al., 1988; Hodson et al., 1984). Ferner sind plötzliche Todesfälle nach Anwendung depolarisierender Muskelrelaxantien bei Patienten mit GBS mitgeteilt worden (Feldman 1990; Dalman and Verhagen, 1994), die auf eine Funktionsstörung kardialer Ionenkanäle hinweisen können. Ein weiteres Indiz für die Möglichkeit einer direkten Wirkung humoraler Faktoren an Muskelzellen ist der Befund, dass mit sog. patch-clamp-Technik auch im Bereich der Postsynapse blockierende Wirkungen von IgG aus Blutserum von Patienten mit Immun-Polyneuropathien nachweisbar waren (Buchwald, 2001).

### 5.5.2 Physikalische Faktoren

Mechanisch bedingte Nervenläsionen führen zu einer signifikant erhöhten Zahl von A-Wellen (Tabelle 6, Abbildung 10). Unter den physikalischen Faktoren spielt für Nerven vor allem Druck eine Rolle, und zwar im Bereich knöcherner oder bindegewebiger Strukturen, in oder über denen der Nerv einem unphysiologisch erhöhten Druck nicht gewachsen ist. Solche Stellen, die zur Kompression von Nerven prädisponieren, sind u.a. Karpaltunnel (N. medianus), Ulnarisrinne (N. ulnaris), Foramina intervertebralia der Wirbelsäule (Nervenwurzeln), Fazialiskanal im Felsenbein. Ferner ist Traktion ein pathogenetischer Faktor, z.B. iatrogen im Rahmen von Hüftendoprothesenoperationen.

Tabelle 10. Faktoren, die die Auslösung von A-Wellen begünstigen. [K]<sub>a</sub>, Kaliumionenkonzentration außerhalb des motorischen Axons. PNP, Polyneuropathie.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Wirkdauer</b>	<b>Beobachtung bei</b>	<b>Effekt</b>	<b>Studie</b>
<b>Alter</b>	Unbekannt	Kontrollpatienten	Einzelne A-Wellen	Puksa et al., 2002, vorliegende Studie
<b>Temperatur</b>	kurzfristig?	Kontrollpatienten	Einzelne A-Wellen	Vorliegende Studie
<b>Bahnung</b>	Kurzfristig	Probanden, Patienten mit verschiedenen Neuropathien	Einzelne / repetitive A-Wellen	Kornhuber et al., 1997; vorliegende Studie
<b>Mechanische Faktoren (Druck, Traktion)</b>	Teils kurz- teils langfristig (Demyelinisierung)	Probanden; Wurzelkompression, Spinalstenose etc.	Einzelne/ multiple A-Wellen	Kornhuber et al., 1997; Kostadinova, 1999; vorliegende Studie
<b>Ischämie</b>	Teils kurz- teils langfristig	Probanden	Multiple A-Wellen	Kugelberg, 1946
<b>[K]<sub>a</sub></b>	Kurzfristig	Tierexperiment	Spontane Aktionspotenziale	Barrett et al., 1993, Kapoor et al., 1993
<b>Demyelinisierung</b>	Vermutlich langfristig	Tierexperiment	Einzelne A-Wellen	Howe et al., 1976
<b>Humorale Faktoren</b>	Langfristig	Neuromyotonie, GBS	Multiple A-Wellen	Kornhuber et al., 1999; vorliegende Studie

Die Ursache für die vermehrte Auslösbarkeit von A-Wellen bei mechanisch bedingten Polyneuropathien ist vermutlich eine andere als bei den Immunpolyneuropathien. Kurzfristig führt Druck zu einem endoneuralen Ödem und längerfristig zu Demyelinisierung (Prinz et al., 2003; Rempel und Diao, 2004). Im Bereich demyelinisierter Membranbezirke tritt eine Membranhyperpolarisation in Verbindung mit einer erhöhten Membranerregbarkeit auf, die auf eine verstärkte Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe zurückgeführt wurde (Bostock und Gafe, 1985). Dort lassen sich durch eine abnorm vermehrte Leitfähigkeit bestimmter Kaliumkanäle ektopische axonale Nachentladungen triggeren (Baker und Bostock, 1992), vermutlich unter dem Einfluss des langanhaltenden, depolarisierenden Nachpotentials im Anschluss an ein Aktionspotenzial (Barrett und Barrett, 1982).

Darüber hinaus ist es denkbar, dass A-Wellen bei mechanisch bedingten Nervenläsionen in einzelnen Fällen Gemeinsamkeiten aufweisen mit mehr oder weniger kurzlebigen A-Wellen, die experimentell nach Ischämie oder Druckexposition eines Nerven auslösbar sind (Kugelberg, 1946; Kornhuber et al., 1997; Abb. 4 und 5).

## **5.6 Allgemeine Erwägungen zu A-Wellen in F-Wellenuntersuchungen**

Eine Reihe von Fragen sind in der vorliegenden Studie nicht oder nur am Rande untersucht worden. Dazu gehörten: (1) Wie ist das Vorkommen von A-Wellen im Einzelfall zu bewerten, (2) Warum sind A-Wellen in F-Wellenableitungen am Bein häufiger zu beobachten als am Arm (Bischoff et al., 1996; Puksa et al., 2002)? (3) welchen lokalisatorischen Wert besitzen A-Wellen? (4) Welche Bedeutung hat eine unterschiedliche A-Wellenpersistenz? (5) Welche Bedeutung besitzen repetitive A-Wellen? Diese Fragen werden nachfolgend kurz erörtert.

### **5.6.1 Signifikanz von A-Wellen am einzelnen Patienten**

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich aus den statistischen Befunden für die Bewertung von Befunden am einzelnen Patienten? Eine A-Welle wird am N. tibialis etwa bei jedem vierten gesunden Probanden beobachtet (Puksa et al., 2002; vorliegende Untersuchung) und kann daher am N. tibialis nicht als pathologisch bewertet werden. Wenn man eine größere Stichprobe von „normalen“ Patienten mit unspezifischen Symptomen und im Übrigen unauffälligen elektrophysiologischen Befunden betrachtet, kommen auch 2 A-Wellen in derselben F-Wellenableitung durchaus vor, wenngleich seltener als 0 oder 1 A-Welle. 3 A-Wellen in derselben Registrierung wurden in 6 von 237 Patienten der Kontrollgruppe beobachtet (2,5 %), 4 oder mehr A-Wellen überhaupt nicht. Es erscheint sinnvoll, bis zu 2 A-Wellen bei Untersuchung des N. tibialis als „normal“ anzusehen. Ab 3 A-Wellen („multiple A-Wellen“ nach Kornhuber et al., 1999) ist ein pathologischer Befund anzunehmen und mit jeder weiteren A-Welle in derselben Aufzeichnung nimmt der Grad des Krankhaften weiter zu.

Dieser Schwellenwert lässt sich folgendermaßen begründen: Eine A-Welle zeigt einen abnormalen Befund in lediglich einer einzelnen motorischen Einheit an. Um den relativen Anteil abnormaler motorischer Einheiten zu abzuschätzen, ist es sinnvoll die Zahl der gefundenen A-Wellen auf die Gesamtheit der motorischen Einheiten zu beziehen. Ein grobes Maß dafür stellt die M-Antwortamplitude dar (außer bei Patienten mit Myopathien oder mit Lambert-Eaton-Syndrom). In der M-Antwort der plantaren Muskulatur eines gesunden N. tibialis (Amplitude um 25 mV) sind etwa 200 bis 400 motorische Einheiten repräsentiert (Killinger, 1997). Wenn eine A-Welle auftritt, betrifft dies 0,5 % der motorischen Einheiten oder weniger und ist somit vernachlässigbar. Wenn bei einer Amplitude von 3,6 mV bei einem Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom (die vielleicht 45 motorische Einheiten repräsentiert) bei Einzelstimuli 7 A-Wellen auftreten, so generieren bereits etwa 15 % der funktionsfähigen motorischen Einheiten A-Wellen. Wenn man durch Doppelstimuli ausgelöste A-Wellen hinzunimmt, ist evtl. knapp die doppelte Zahl an Axonen (also 30 % der motorischen Einheiten) als übererregbar bzw. latent übererregbar einzustufen.

### 5.6.2 Nerven-spezifische Unterschiede der Auslösbarkeit von A-Wellen

Unterschiede in der Häufigkeit von A-Wellen am N. peronäus und N. tibialis (Bischoff et al., 1996; Kornhuber et al., 1999; Puksa et al., 2002) gehen bei gleichen elektrischen Eigenschaften der Beinnerven am ehesten auf ein unterschiedliches Reservoir an motorischen Einheiten in den untersuchten Fußmuskeln zurück (Killinger, 1997).

In den F-Wellenuntersuchungen von Armnerven waren A-Wellen seltener auslösbar als in denen von Beinnerven (Bischoff, 1996; Puksa, 2002). Die geringere Darstellbarkeit von A-Wellen an Armnerven hat vermutlich mehrere Gründe. Armnerven sind kürzer als Beinnerven und sie leiten schneller. Dementsprechend überdeckt das Intervall zwischen Stimulus und Ende der M-Antwortlatenz einen relativ zur F-Wellenlatenz größeren Zeitbereich an Armnerven als an Beinnerven. Die erhöhte Leitgeschwindigkeit an Armnerven gegenüber Beinnerven zeigt allerdings auch tatsächliche Unterschiede in den Membraneigenschaften an. Es könnte daher sein, dass jenseits einfacher anatomischer Gründe auch die tatsächliche Auslösbarkeit ektoper Nachentladungen an Armnerven geringer ist als an Beinnerven.

### 5.6.3 Lokalisatorischer Wert von A-Wellen

Bei mechanisch bedingten Neuropathien sind A-Wellen signifikant häufiger vertreten, wenn der abgeleitete Muskel von einem lädierten Nerven innerviert wird. Dies stützt die Auffassung, dass A-Wellen im Bereich einer Nervenläsion generiert werden. Daher stellt sich die Frage, ob A-Wellen Informationen zur Lokalisation der Läsion beisteuern können. Da die A-Wellenlatenz messbar ist, ließe sich aus der Leitgeschwindigkeit des entsprechenden motorischen Axons und der Entstehungszeit einer A-Welle prinzipiell deren Entstehungsort ermitteln. Die Leitgeschwindigkeit des entsprechenden Axons wird in routinemäßigen F-Wellenuntersuchungen allerdings nicht ermittelt, so dass man auf eine Abschätzung angewiesen ist. Das Spektrum der Leitgeschwindigkeiten eines Nerven lässt sich aus folgenden Parametern abschätzen: der Latenz der schnellsten und der langsamsten Nervenfaser (Schätzwerte: erster Abgang der M-Antwort von der Grundlinie und Zeitpunkt nach ca. 30 % der Breite der „negativen“ Komponente der M-Antwort), der Distanz zwischen Reizort und Ableitort und der neuromuskulären Überleitungszeit. Nimmt man 8 cm für die Strecke zwischen Stimulus und Muskel, eine M-Antwortlatenz von 2,7 ms, eine Gesamtbreite der negativen Komponente der M-Antwort von 6 ms ( $30\% = 1,8$  ms) und eine neuromuskuläre Überleitungszeit von 1 ms, so ergibt sich für die Leitgeschwindigkeit des schnellsten Axons  $(1000 \times 8 / (2,7 - 1)) / 100 = 47$  m/s und für die Leitgeschwindigkeit des langsamsten Axons:  $(1000 \times 8 / (2,7 - 1 + 1,8)) / 100 = 23$  m/s. Wird eine A-Wellenlatenz von 42 ms gemessen, so liegt die Läsion minimal 41 cm (Kniegelenksbereich) und maximal 88 cm (Nervenwurzelbereich) oberhalb des Stimulus am Innenknöchel. Die durch Druck am Fibulaköpfchen hervorgerufenen A-Wellen bestätigen diese Abschätzung. Abbildung 6 zeigt, dass A-Wellen mit Latzenzen zwischen 25 und ca. 55 ms nach dem Stimulus auftreten. Ohne Kenntnis der tatsächlichen Leitgeschwindigkeit des Axons, das die A-Welle generiert, kann der Läsionsort nicht erschlossen werden. Eine genauere Abschätzung des Entstehungsortes einer ektopen axonalen Nachentladung ist möglich, wenn die Leitgeschwindigkeit des entsprechenden Axons über seine Ausdehnung konstant bleibt und durch Messung der Latenz an verschiedenen Orten ermittelt wird. (vgl. Abb. 12). Die Entstehungszeit von A-Wellen bei mechanisch bedingten Neuropathien dürfte anders als bei den flüchtigen multiplen A-Wellen nach Lösen einer Druckexposition relativ konstant sein, da nahezu keine Latenzvariabilität beobachtet wird. Vermutlich erfolgt die Wiedererregung des Axons zum Zeitpunkt der maximalen Depolarisation, die dem

Aktionspotenzial folgt (Barrett und Barrett, 1982), und zwar nach Abklingen der Refraktärzeit. Die Entstehungszeit dürfte demnach evtl. bei etwa 2 bis 4 ms liegen.

Wegen der A-Wellenmaskierung durch die M-Antwort lassen sich A-Wellen eher bei proximaler Läsion nachweisen. Der Ort im Nerven, von dem aus eine generierte A-Welle gerade noch in der routinemäßigen F-Wellendarstellung beobachtbar ist, lässt sich unter folgenden Annahmen abschätzen: Mittlere Leitgeschwindigkeit im Nerven: 40 m/s, Summe aus M-Antwort-Latenz und M-Antwort bis zum Wiedererreichen der Grundlinie: 20 ms (minimale F-Wellenlatenz z.B. 52 ms), Stimulusposition (malleolus medialis) 8 cm oberhalb des Muskels; neuromuskuläre Überleitung: 1 ms, Generation der A-Welle (etwas mehr als die Refraktärzeit): 2 ms. Bei einer Leitgeschwindigkeit von 40 m/s beträgt die Latenz pro cm 0,25 ms. Nimmt man als ersten Ort der Entstehung einer A-Welle 5 cm oberhalb der Stimulusposition an, so braucht das Aktionspotenzial 1,25 ms bis zum Entstehungsort. Nach 3,25 ms beginnt es zurückzulaufen und ist nach 6,5 ms an der Präsynapse, nach 7,5 ms wird es mit den Oberflächen-elektroden detektierbar. Bei einem Entstehungsort der A-Welle 10 cm oberhalb des Stimulus addieren sich je 1,25 ms im afferenten und efferenten Schenkel zu zusätzlichen 5 ms. Die A-Welle wird bei dieser Betrachtung etwa ab einer Position von 30 cm oberhalb der Stimulusposition (und somit ab 20 ms nach dem Stimulus) beobachtbar. Das Knie liegt bei Erwachsenen meist 35 bis 40 cm oberhalb des Innenknöchels. Das bedeutet, dass Läsionen im Kniebereich zu detektierbaren A-Wellen führen können. A-Wellen die im Bereich distaler Läsionen (Tarsaltunnelsyndrom u.a.) entstehen, gehen bei supramaximaler Stimulation des Nerven in der M-Antwort unter, es sei denn es handelt sich um extrem langsam leitende (demyelinisierte oder partiell remyelinisierte) Axone. Ein Problem bei proximal generierten A-Wellen stellt deren Maskierung durch die F-Welle dar. Da A-Wellen bei proximalen Läsionen eher im Bereich der F-Welle zu erwarten sind als z.B. bei Läsionen am Kniegelenk, wird die Häufigkeit von A-Wellen bei proximalen Läsionen vermutlich stärker unterschätzt als bei Läsionen im mittleren Bereich.

#### 5.6.4 Unterschiedliche A-Wellenpersistenzen

A-Wellen treten mit ganz unterschiedlicher Persistenz auf: (1) A-Wellen, die auf einen Einzelreiz nicht auslösbar sind, wohl aber durch einen Doppelreiz. Solche A-Wellen wurden in der vorliegenden Arbeit erstmals bei Patienten mit Neuropathien beschrieben, nachdem sie zuvor bereits bei Druck-induzierten A-Wellen am N. peronäus und N. tibialis bei gesunden Probanden beobachtet wurden (Kornhuber et al., 1997; vgl. Abb. 6 und 7). Es handelt sich um ein Bahnungssphänomen, das auf ein langsames Abklingen der durch den ersten Reiz induzierten Membrandepolarisation hindeutet. (2) A-Wellen die auf einen Stimulus nicht konstant auslösbar sind. (3) A-Wellen, die auf jeden Stimulus auslösbar sind. (4) A-Wellen mit Mehrfachentladungen. Letztere A-Wellen wurden zuvor bereits nach Ischämie (Kugelberg, 1946) oder Kompression (M. Kornhuber et al., 1997; Hofmann, 1998) beobachtet. Evtl. sind Oszillationen der auf das Aktionspotenzial folgenden, lang anhaltenden Membrandepolarisation (Kapoor et al., 1993) für die repetitiven Entladungen verantwortlich. Vermutlich repräsentieren die unterschiedlichen A-Wellenpersistenzen Nuancen der axonalen Übererregbarkeit. Die geringste Übererregbarkeit weisen demzufolge Axone auf, die einen Doppelreiz benötigen, um ausgelöst zu werden. Einen „höchsten“ Grad an Übererregbarkeit weisen evtl. Axone auf, die auf einen einzelnen Stimulus hin mehrfach entladen (Abb. 6 und 17). Tatsächlich ist eine weitere Steigerung der Übererregbarkeit motorischer Axone möglich, und zwar in Form axonaler Spontanentladungen bis hin zu spontanen Mehrfachentladungen eines Axons (sog. Myokymien). Von solchen spontanen Aktionspotenzialen ausgehende Muskelzuckungen sind ein diagnostisch wegweisender klinischer Befund bei der Neuromyotonie (Isaacs, 1961). Auch bei Patienten mit GBS wurden gelegentlich derartige Phänomene beobachtet (Mateer et al., 1983; Preston und Kelly, 1991). Neuromyotonie ist somit als Extrem eines Kontinuums motorisch-axonaler Übererregbarkeit aufzufassen, das je nach Ursache fokal oder generalisiert auftreten kann. Für die klinische Bewertung einer A-Welle spielt der Grad an Übererregbarkeit bislang keine Rolle, so dass A-Wellen nach derzeitigem Kenntnisstand unabhängig von ihrem Persistenzverhalten gleich bewertet werden. Ob Doppelstimuli in der elektrophysiologischen Routinediagnostik signifikante Zusatzinformationen erbringen, bedarf weitergehender Untersuchungen. Insbesondere bei den chronischen GBS-Syndromen MMN und CIDP ist dies denkbar.

### 5.6.5 A-Wellen bei Verlaufsuntersuchungen

Auf die Einbeziehung von Verlaufsuntersuchungen wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet. Bei Patienten mit akutem GBS sind A-Wellen über einen Zeitraum von 1 oder 2 Wochen in vergleichbarer Häufigkeit nachweisbar (Daten nicht gezeigt). Bei Patienten mit CIDP oder MMN sind A-Wellen zum Teil über Jahre in wechselnder Ausprägung nachweisbar. Ob diese von denselben Axonen generiert werden oder nicht bleibt zu untersuchen.

### 5.6.6 Repetitive A-Wellen

Repetitive A-Wellen (Abb. 14) traten in der vorliegenden Untersuchung in 10 von 1425 F-Wellenuntersuchungen auf. Bei etwa 1,5 % aller F-Wellenuntersuchungen mit Nachweis von A-Wellen wurden u.a. oder ausschließlich repetitive A-Wellen beobachtet. Repetitive A-Wellen können nicht Axonreflexen entsprechen, weil die Fortleitung eines Aktionspotenzials über die Axonkollaterale nach einmaliger Stimulation nur einmal erfolgt. Repetitive Aktionspotenziale mit gleicher Konfiguration können Ausdruck einer rhythmischen Erregungsbildung in einem Axonfokus entsprechen, also ektopen axonalen Nachentladungen (Roth, 1985), seltener wurde eine myoaxonale Ephapse als Ursache angesehen (Roth, 1997). Ähnliche repetitive A-Wellen wurden nach Tourniquet-Ischämie beschrieben (Kugelberg, 1946) sowie nach Druckexposition über peripheren Nerven (M. Kornhuber et al., 1997). Deren Entstehung geht evtl. auf zyklische Schwankungen (Kapoor et al., 1993) der auf das Aktionspotenzial folgenden lang anhaltenden Depolarisation zurück (Barrett und Barrett, 1982; Kapoor et al., 1993). In der vorliegenden Untersuchung wurde keine Differenzierung der Ursachen repetitiver A-Wellen vorgenommen.

## 5.7 Schlussfolgerungen

1. Multiple A-Wellen sind als neues diagnostisches Kriterium beim akuten Guillain-Barré-Syndroms (GBS) zu werten. Anders als bislang vermutet röhren abundante A-Wellen beim GBS eher nicht von Demyelinisierung her. Vielmehr gibt es Indi-

zien, dass humorale Faktoren eine wesentliche Rolle spielen, ähnlich den Antikörpern gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle bei der Neuromyotonie.

2. Bei der GBS-Variante Miller-Fisher-Syndrom sind A-Wellen nicht häufiger als in der Kontrollgruppe. Die An- bzw. Abwesenheit von A-Wellen ist somit ein wichtiges Kriterium zur Unterscheidung zwischen diesen beiden verwandten Krankheitsbildern.
3. A-Wellen treten nach Nervenwurzelläsionen und anderen mechanisch bedingten Nervenläsionen signifikant vermehrt auf. Als Ursache kommen u.a. umschriebene Demyelinisierungen in Betracht.
4. A-Wellen sind überwiegend ektope axonale Nachentladungen, die durch Auslöschung nach Doppelstimuli charakterisiert sind. Daneben gibt es ektope Nachentladungen, deren Auslösung durch Doppelstimuli gebahnt wird.
5. Bei Patienten ohne neuromuskuläre Krankheit korreliert das Auftreten von A-Wellen mit dem Alter und invers mit der Hauttemperatur.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Adams BA. Thermal dependence of passive electrical properties of lizard muscle fibres. *J Exp Biol* 1987; 133: 169-182
- 2 Anonymous. AAEM glossary of terms in electrodiagnostic medicine. *Muscle & Nerve Supplement* 2001; 10: S5
- 3 Arvanitaki A. Effects evoked in an axon by the activity of a neighbouring one. *J Neurophysiol* 1942; 5: 89-108
- 4 Baker M, Bostock H. Ectopic activity in demyelinated spinal root axons of the rat. *J Physiol* 1992; 451: 539-552
- 5 Barrett EF, Barrett GDJ. Intracellular recording from vertebrate myelinated axons: Mechanism of the depolarizing afterpotential. *J Physiol* 1982; 323: 117-144
- 6 Barrett GDJ, Barrett EF. Activation of internodal potassium conductance in rat myelinated axons. *J Physiol* 1993; 472: 177-202
- 7 Bischoff C, Stålberg E, Falck B, Puksa L. Significance of A-waves recorded in routine motor nerve conduction studies. *EEG clin Neurophysiol* 1996; 101: 528-533
- 8 Bostock H, Bergmans J. Post-tetanic excitability changes and ectopic discharges in a human motor axon. *Brain* 1994; 117: 913-928
- 9 Bostock H, Gafe P. Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *J Physiol* 1985; 365: 239-257
- 10 Buchwald B, Toyka KV, Zielasek J, Weishaupt A, Schweiger S, Dudel J. Neuromuscular blockade by IgG antibodies from patients with Guillain-Barré syndrome: a macro-patch-clamp study. *Ann Neurol* 1998; 44: 913-922
- 11 Buchwald B, Bufler J, Carpo M, Heidenreich F, Pitz R, Dudel J, Nobile-Orazio E, Toyka KV. Combined pre- and postsynaptic action of IgG antibodies in Miller-Fisher syndrome. *Neurology*. 2001; 56: 67-74
- 12 Christova LG, Alexandrov AS, Ishpekov BA. Peripheral late waves in patients with hereditary motor sensory neuropathy. *EMG clin Neurophysiol* 1999; 39: 345-348
- 13 Dalman JE, Verhagen WI. Cardiac arrest in Guillain-Barré syndrome and the use of suxamethonium. *Acta Neurol Belg* 1994; 94: 259-261

- 14 Devor M, Govrin-Lippmann R. Maturation of axonal sprouts after nerve crush. *Exp Neurol* 1979; 64: 260-270
- 15 Erlanger J, Blair EA. Manifestations of segmentation in myelinated axons. *Amer J Physiol* 1934; 110: 287-311
- 16 Euler, C von. Selective responses to thermal stimulation of mammalian nerves. *Acta physiol scand* 1947; 14: S45
- 17 Feiden W, Gerhard L, Borchard F. Neuritis cordis due to the acute polyneuritis of the Guillain-Barré syndrome. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 413: 573-580
- 18 Feldman. Cardiac arrest after succinylcholine administration in a pregnant patient recovered from Guillain-Barré syndrome. *Anesthesiology* 1990; 72: 942
- 19 Flachenecker P, Toyka KV, Reiners K. Cardiac arrhythmias in Guillain-Barré syndrome. An overview of the diagnosis of a rare but potentially life-threatening complication. *Nervenarzt* 2001; 72: 610-617
- 20 Fullerton PM, Gilliatt RW. Axon reflexes in human motor nerve fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1965; 28: 1-11
- 21 Gilchrist JM. The axon reflex as ephaptic transmission: an hypothesis. *EMG clin Neurophysiol* 1988; 28: 209-213
- 22 Granit R, Leksell L, Skoglund CR. Fibre interaction in injured or compressed region of nerve. *Brain* 1944; 67: 125-140
- 23 Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-1104
- 24 Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, Morris C, Newsom-Davis J. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997; 41: 238-246
- 25 Helmholtz H. Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. *Arch Anat* 1850: 276-364
- 26 Hiraga A, Nagumo K, Suzuki K, Sakakibara Y, Kojima S. A patient with Guillain-Barré syndrome and recurrent episodes of ST elevation and left ventricular hypokinesias in the anterior wall. *No To Shinkei* 2003; 55: 517-520
- 27 Hodson AK, Hurwitz BJ, Albrecht R. Dysautonomia in Guillain-Barré syndrome with dorsal root ganglionopathy, wallerian degeneration, and fatal myocarditis. *Ann Neurol* 1984; 15: 88-95.

28 Hofmann M. Elektrophysiologische Untersuchung und Charakterisierung von A-Wellen; experimentelle Auslösung und Untersuchung von A-Wellen an Probanden und Patienten. Dissertation, Medizinische Fakultät der TU München, 1998

29 Howe JF, Calvin WH, Loeser JD. Impulses reflected from dorsal root ganglia and from focal nerve injuries. *Brain Res* 1976; 116: 139-144

30 Hüsler J, Zimmermann H. Statistische Prinzipien für medizinische Projekte. Hans Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 1993, S. 140

31 Iga K, Himura Y, Izumi C, Miyamoto T, Kijima K, Gen H, Konishi T. Reversible left ventricular dysfunction associated with Guillain-Barré syndrome – an expression of catecholamine cardiotoxicity? *Jpn Circ J* 1995; 59: 236-240

32 Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1961; 24: 319-325

33 Kapoor R, Smith KJ, Felts PA, Davies M. Internodal potassium currents can generate ectopic impulses in mammalian myelinated axons. *Brain Res* 1993; 611: 165-169

34 Katsuno M, Ando T, Hakusui S, Yanagi T, Sobue G. Motor conduction studies in Miller Fisher syndrome with severe tetraparesis. *Muscle & Nerve* 2002; 25: 378-382

35 Kiernan MC, Cikurel K, Bostock H. Effects of temperature on the excitability properties of human motor axons. *Brain* 2001; 124: 816-825

36 Killinger, WD. A-Wellen bei Neuropathien. Dissertation, Medizinische Fakultät der TU München, 1997

37 Kornhuber ME, Walther C. The electrical constants of the fibres from two leg muscles of the locust *Schistocerca gregaria*. *J exp Biol* 1987; 127: 173-189

38 Kornhuber ME, Bischoff C, Mentrup H, Conrad B. Multiple A waves in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1999; 22: 394-399

39 Kornhuber ME, Hofmann M, Bischoff C, Conrad B. A-waves evoked by nerve compression. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1997; 103: 141

40 Kostadinova SA. Peripheral late wave study in patients with discogenic radiculopathies. *EMG clin Neurophysiol* 1999; 39: 145-148

41 Kuchling H. Taschenbuch der Physik. Verlag Harry Deutsch, Thun und Frankfurt a.M., 1981, S. 574

42 Kugelberg E. "Injury activity" and "trigger zones" in human nerves. *Brain* 1946; 69: 310-324

43 Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001; 124: 2347-2360

44 Magistris MR, Roth G. Motor axon reflex and indirect double discharge: ephaptic transmission? A reappraisal. *EEG clin Neurophysiol* 1992; 85: 124-130

45 Mamet J, Baron A, Lazdunski M, Voilley N. Proinflammatory mediators, stimulators of sensory neuron excitability via the expression of acid-sensing ion channels. *J Neurosci* 2002; 22: 10662-10670

46 Mateer JE, Gutmann L, McComas CF. Myokymia in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1983; 33: 374-376

47 Miller Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; 27S: S17-S20

48 Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy: does technique influence electrolyte and bicarbonate control? *Int J Artif Organs* 2003; 26: 289-296

49 Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: ectopic/ephaptic excitation. *Muscle Nerve* 1985; 8: 545-555

50 Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome trial group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-230

51 Plomb JJ, Molenaar PC, O'Hanlon GM, Jacobs BC, Veitch J, Daha MR, van Doorn PA, van der Meché FGA, Vincent A, Morgan BP, Willison HJ. Miller Fisher anti-GQ1b antibodies:  $\alpha$ -latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 1999; 45: 189-199

52 Preston DC, Kelly JJ. "Pseudospasticity" in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1991; 41: 131-134

53 Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, Fernandes DS, Fabiao-Gomes BD, Bunn PS, Martinez AM, Pires-Neto MA, Ary-Pires R. Experimental chronic entrapment of the sciatic nerve in adult hamsters: an ultrastructural and morphometric study. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 1241-1245

54 Puksa L, Stålberg E, Falck B. Occurrence of A-waves in F-wave studies of healthy nerves. *Muscle Nerve* 2003; 28: 626-629

55 Raudino F. Late motor response: axon motor reflex and peripheral late wave. *Riv Neurol* 1989; 59: 161-163

56 Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *J Electromyogr Kinesiol* 2004; 14: 71-75

57 Riker WF, Roberts F, Standaert FG, Fujimori H. The motor nerve terminal as the primary focus of drug-induced facilitation of neuromuscular transmission. *J Pharmacol Exp* 1957; 121: 286-312

58 Roberts M, Willison H, Vincent A, Newsom-Davis J. Serum factor in Miller-Fisher variant of Guillain-Barré syndrome and neuromuscular release. *Lancet* 1994; 343: 454-455

59 Roth G. Double discharge. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1971; 108: 261-272

60 Roth G. Indirect double discharge. *EMG clin Neurophysiol* 1974; 14: 235-241

61 Roth G. Intranervous regeneration of lower motor neuron. 1. Study of 1153 motor axon reflexes. *EMG clin Neurophysiol* 1978; 8: 225-288

62 Roth G. Midmotoraxonal reexcitation in human peripheral nerve. *EMG clin Neurophysiol* 1985; 25: 401-411.

63 Roth G. Myo-axonal ephaptic responses and their F waves in cases of chronic denervation. *EEG clin Neurophysiol* 1993; 89: 252-261

64 Roth G. Repetitive discharge due to self-ephaptic excitation of a motor unit. *EEG clin Neurophysiol* 1994; 93: 1-6

65 Roth G. Stimulus-induced repetitive discharge of long latency. *Muscle Nerve* 1997; 20: 628-629

66 Roth G, Magistris M. Ephapse between two motor units in chronically denervated muscle. *EMG clin Neurophysiol* 1985; 25: 331-339

67 Rowin J, Meriggioli M. Electrodiagnostic significance of supramaximally stimulated A-waves. *Muscle & Nerve* 2000; 23: 1117-1120

68 Sachs L. *Statistische Methoden: Planung und Auswertung*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 6. Auflage, 1988, S. 102 (Mediantest); S.186 (Bonferroni-Korrektur)

69 Sanders DB. Ephaptic transmission in hemifacial spasm: a single-fibre EMG study. *Muscle Nerve* 1989; 12: 690-694

70 Stålberg E, Falck B. Clinical motor nerve conduction studies. *Methods in clinical neurophysiology* 1993; 4: 61-80

71 Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Pata-poutian A. *Cell* 2003; 112: 819-829

72 Tomasulo RA. Aberrant conduction in human peripheral nerve: ephaptic transmission? *Neurology* 1982; 32: 712-719

73 Uncini A, Lugaresi A. Miller Fisher syndrome with tetraparesis and antibody to GQ1b: evidence for motor nerve terminal block. *Muscle Nerve* 1999; 22: 640-644

74 Werner J. *Biomathematik und Medizinische Statistik*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 2. Auflage 1992, S. 166

75 Willison HJ, Yuki N. Peripheral Neuropathies and anti-glycolipid-antibodies. *Brain* 2002; 125: 2591-2625

76 Yoshii F, Kozuma R, Haida M, Shinohara Y, Yoshitake M, Abe S, Handa S. Giant negative T waves in Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 212-215

## 7 VERZEICHNIS DER FREMD- UND FACHWORTERLÄUTERUNGEN

**A-Welle**; der M-Antwort nachfolgendes Potenzial, das bei mindestens 3 von 10 Stimuli mit gleicher Form und weitgehend gleicher Latenz auftritt. Es kann sich um Axonreflexe, späte Anteile der M-Antwort, ektopische Nachentladungen eines Axons oder ephaptische Phänomene handeln.

**A-Wellenpersistenz**; der Anteil an Stimuli, dem eine A-Welle nachfolgt im Vergleich zur Gesamtzahl der Stimuli (in %).

**Axonreflex**; elektrophysiologisches Korrelat verzweigter Axone (mit Verzweigung proximal des Stimulus). Bei distaler submaximaler Stimulation breitet sich das Aktionspotenzial u.a. nach proximal aus und gelangt über die vom Stimulus nicht erregte Axonkollaterale zum Muskel. Bei Nadelableitung im Muskel haben direkte Muskelantwort und indirekte Muskelantwort ein verschiedenes Aussehen, weil die Axonkollaterale je eigene Muskelfasern ansteuern. Bei supramaximaler Stimulation sollten theoretisch alle Axonreflexe erloschen. Dies ist aber wegen mangelhafter Myelinisierung von Axonsprossen nicht immer der Fall.

**Dispersion, temporale**; zeitliche Ausdehnung eines Antwortpotenzials, die auf der unterschiedlichen NLG der beteiligten Axone beruht. Nimmt das Leitgeschwindigkeitsspektrum zu (durch Demyelinisierung eines Teils der Axone), so kommt es zur Verbreiterung und evtl. Aufsplitterung eines Antwortpotenzials (abnorme temporale Dispersion der M-Antwort).

**Ephapse**; elektrische Koppelung zweier unterschiedlicher Zellen, z.B. im Bereich zweier Axone (axo-axonale Ephapse) oder zwischen Muskelfasern und einem Axon (myoaxonale Ephapse).

**F-Welle**; (follower-wave) Der M-Antwort nachfolgende späte Muskelaktionspotenziale, die durch Wiedererregung eines Teils der stimulierten Axone im Bereich des Axonhügels im Vorderhorn des Rückenmarks ausgelöst werden.

**F-Wellen-Persistenz**; der Anteil an Stimuli, dem eine F-Welle nachfolgt im Vergleich zur Gesamtzahl der Stimuli (in %). Die Persistenz hängt u.a. von der Zahl der motorischen Einheiten in einem Nerven ab. Am N. tibialis wird im normalen Fall eine Persistenz der F-Wellen von 100 % erwartet. An anderen Nerven ist die normale Persistenz geringer.

**H-Reflex** (Hoffmann-Reflex); Durch sensible Afferenzen monosynaptisch auf Rückenmarksebene ausgelöste Reflexantwort motorischer Einheiten (entspricht einem elektrisch ausgelösten Muskeleigenreflex). Die Latenz entspricht etwa der der F-Welle. Der H-Reflex ist gegenüber der F-Welle relativ konstant an Form und Latenz. H-Reflexe werden in der Regel bei höherer Reizstärke unterdrückt.

**Leitungsblock**; mehr als 50 % Amplituden- und Flächenreduktion der M-Antwortamplitude bei proximaler Stimulation im Vergleich zu distaler Stimulation eines Nerven. Ursachen sind eine Neurapraxie (elektrische Fortleitung des Aktionspotenzials beeinträchtigt ohne morphologisches Korrelat) oder um demyelinisierende Läsionen. Leitungsblöcke sind ein häufiger Befund bei Immun-Polyneuropathien (GBS, CIDP, MMN).

**M-Antwort**; mit Oberflächenelektroden über einem Skelettmuskel erfasstes Summenaktionspotenzial nach supramaximaler Stimulation des entsprechenden Nerven.

**M-Antwortamplitude**; maximale Spannungsauslenkung der M-Antwort. Die Messung erfolgte in der vorliegenden Arbeit vom Spannungsmaximum zum anschließenden Minimum („peak-to-peak“).

**Myositis**; Gruppe entzündlich-degenerativer Muskelerkrankungen, z.B. Polymyositis, Dermatomyositis und Einschlusskörpermyositis. Daneben auch entzündliche Muskelerkrankungen im Rahmen von Systemerkrankungen (z.B. Sarkoidose) oder durch Krankheitserreger (z.B. Borreliose).

**PLW** (peripheral late wave); Synonym für A-Welle.

**Supramaximale Stimulation**; elektrische Reizung, bei der in allen untersuchten Axonen des Nerven etwa zeitgleich ein Aktionspotenzial ausgelöst wird. Beim motorischen Nerven werden Amplitude und Fläche einer M-Antwort als Kriterien für den Erfolg der Stimulation herangezogen. Wachsen Amplitude und Fläche auch bei Erhöhung der Reizstärke nicht weiter an, so ist der Stimulus supramaximal.

## 8 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abbildung	Seite
1 F-Wellenentstehung (Skizze)	7
2 F-Wellenregistrierung am N. tibialis	8
3 A-Welle beim N. tibialis	9
4 Axonreflex (Skizze)	10
5 Ektopische axonale Nachentladung (Kizze)	11
6 Druck-induzierte A-Wellen	15
7 Druck-induzierte A-Wellen; simultane Oberflächen- und Nadelableitung	16
8 Einfluss von Alter und Hauttemperatur auf die relative Häufigkeit von A-Wellen	33
9 Einfluss des Alters etc. auf die elektroneurographischen Variablen	34
10 A-Wellen pro Nerv in Abhängigkeit von der Diagnose	36
11 A-Wellen pro Nerv in der gesamten Stichprobe	38
12 Darstellung der A-Wellen pro Nerv bei ausgewählten Krankheiten	38
13 A-Wellenbefunde bei verschiedenen Krankheiten	40
14 Multiple A-Wellen: Einfluss der Stimulusintensität	41
15 Multiple A-Wellen: Einfluss der Stimulusposition	41
16 A-Wellen beim Guillain-Barré-Syndrom: Einfluss von Einzel-, Doppel- und Tripelstimuli auf die Auslösung von A-Wellen	42
17 Repetitive A-Wellen	43
18 A-Wellen und M-Antwort bzw. F-NLG bei entzündlicher PNP	43
19 Auslöschung einer A-Welle durch Doppelstimuli	45
20 Auslösung einer A-Welle durch Doppelstimuli	45
21 Verdoppelung einer A-Welle durch Doppelstimuli	46

Tabellen	Seite
1 Patientencharakteristika	20
2 Deskriptive statistische Befunde	28
3 A-Wellencharakteristika am N. tibialis	29
4 Patientencharakteristika der zusammengefassten Diagnosegruppen	30
5 A-Wellenergebnisse der zusammengefassten Diagnosegruppen	30
6 Deskriptive Statistik der zusammengefassten Patientengruppen	31
7 Einfluss von Alter und Temperatur auf A-Wellen	32
8 Einfluss von Alter und Temperatur auf die verschiedenen elektroneurographischen Parameter	33
9 A-Wellen und Elektroneurographie bei entzündlicher PNP	43
10 Faktoren, die die Auslösung von A-Wellen begünstigen	64

## 9 THESEN

- Nach vollständiger Erregung eines motorischen Nerven können über dem zugehörigen Muskel nach der direkten Muskelantwort vor oder nach der F-Welle sog. A-Wellen auftreten. Diese unterscheiden sich vor allem durch die Konstanz ihrer Form, Latenz und Amplitude von den F-Wellen.
- Die Wahrscheinlichkeit, mit der sich A-Wellen auslösen lassen hängt vom untersuchten Nerven ab. In der vorliegenden Arbeit wurde daher ein einzelner Nerv herangezogen (N. tibialis), bei dem sich relativ viele A-Wellen darstellen lassen.
- Bei 1425 F-Wellenuntersuchungen des N. tibialis von 783 untersuchten Patienten wurde die Häufigkeit von A-Wellen in Abhängigkeit von physiologischen und pathologischen Einflüssen untersucht. Bei einer Kontrollgruppe ohne Hinweis für eine organische Erkrankung (128 Patienten; 237 F-Wellenuntersuchungen) fanden sich  $0,4 \pm 0,7$  A-Wellen pro Nerv. Bei akutem oder chronischem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) lagen die entsprechenden Zahlen bei  $6,8 \pm 3,5$  bzw.  $3,0 \pm 2,1$ . Bei mechanisch bedingten Neuropathien wurden  $2,0 \pm 1,7$  A-Wellen pro Nerv beobachtet. Niedrigere, ebenfalls signifikant erhöhte Zahlen an A-Wellen wurden bei Patienten mit folgenden Diagnosen beobachtet: sekundär entzündliche Polyneuropathien (PNP;  $1,35 \pm 1,6$ ), metabolisch-toxische PNP ( $0,9 \pm 1,1$ ), neurodegenerative Erkrankungen ( $1,0 \pm 1,1$ ) und eine gemischte Gruppe ( $0,8 \pm 1,1$ ). A-Wellen waren nicht signifikant erhöht bei hereditären motorischen und sensiblen Polyneuropathien (HMSN), beim Miller-Fisher-Syndrom und bei Myopathien.
- A-Wellen traten bei gleich verlangsamter Nervenleitgeschwindigkeit (35 m/s) beim GBS 7mal häufiger auf als bei HMSN-Patienten. Demyelinisierung war offensichtlich bei diesen Erkrankungen ähnlich ausgeprägt. Anders als bisher vermutet scheinen daher humoral-entzündliche Faktoren für die Vielzahl an A-Wellen beim GBS wichtiger zu sein als Demyelinisierung. Das Vorkommen multipler A-Wellen am N. tibialis stellt ein neues diagnostisches Kriterium für die Diagnose eines GBS dar.

- Nicht jede humoral-entzündliche Polyneuropathie geht mit A-Wellen einher, wie das Beispiel Miller-Fisher-Syndrom zeigt. Tatsächlich kann das Vorhandensein bzw. Fehlen von A-Wellen zur Unterscheidung zwischen Miller-Fisher-Syndrom und GBS herangezogen werden.
- Bei supramaximal stimulierten A-Wellen sollte es sich theoretisch überwiegend um ektope axonale Nachentladungen handeln. In 90 % (von 64 A-Wellen bei 81 F-Wellenuntersuchungen) handelte es sich um axonale Nachentladungen, die proximal des Stimulus entstanden. Die restlichen A-Wellen waren Axonreflexe oder Satellitenpotenziale der M-Antwort.
- Bei 31 % der F-Wellenuntersuchungen traten auf einen Doppelreiz (5 ms Interstimulusintervall) eine oder mehrere neue A-Wellen auf, die nach Einzelreiz nicht beobachtet worden waren. Es handelt sich um ein Bahnungsphänomen, das eine latente axonale Übererregbarkeit anzeigt.
- Bei Patienten mit normalen Nervenleitungsbefunden nimmt das Auftreten von A-Wellen mit zunehmendem Alter und mit sinkender Hauttemperatur im Bereich des stimulierten Nerven zu.

**10****TABELLARISCHER LEBENSLAUF**

**25.04.1961** Geboren als 5. Sohn des Neurologen Prof. Dr. Hans Helmut Kornhuber und seiner Frau Ursula Kornhuber in Freiburg i.Br.

**1967-1969** Lutherschule Helmstedt

**1969-1971** Grundschule Schöningen

**1971-1980** Gymnasium Anna-Sophianeum Schöningen

**1980** Abitur; Jahrgangsbester

**1980-1986** Studium der Humanmedizin, Universität Ulm

**1986** 3. Staatsexamen; Approbation als Arzt

**1986-1987** Wehrdienst als Truppenarzt in Braunschweig

**1987-1989** Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie und Psychiatrie am Bundeswehrkrankenhaus in Ulm (Direktor: Prof. Dr. Kriebel)

**1989** Promotion; Note: summa cum laude

**1989-1990** Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Ulm (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. H. Kornhuber)

**1990-1992** Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft in der Abteilung Neuroimmunologie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in Martinsried

**1992-1999** Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. B. Conrad)

**1998** Anerkennung als Facharzt für Neurologie

**seit 1999** Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. S. Zierz)

## DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. S. Zierz, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg möchte ich herzlich danken, sowohl für die Möglichkeit, die Forschungstätigkeit in Halle fortzusetzen als auch für die beständige Unterstützung dieser Arbeit durch anregende Diskussionen und die Gewährung von Freiräumen für die Forschungstätigkeit.

Herrn Prof. Dr. B. Conrad, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München möchte ich ebenfalls herzlich danken für die umfassende Unterstützung der Forschungstätigkeit in München sowie die fundierte Ausbildung in der klinischen Neurologie und Elektrophysiologie.

Herrn Prof. Dr. C. Bischoff verdanke ich die Auseinandersetzung mit den A-Wellen. Prof. Bischoff war gerade aus dem Labor von Prof. E. Stålberg in Lund (Schweden) an die TU München zurückgekehrt und bereitete die eingangs zitierte Untersuchung zur Signifikanz von A-Wellen in routinemäßigen F-Wellenableitungen zur Publikation vor, als ich in das von ihm geleitete neurophysiologische Labor rotierte. Wenig später ereignete sich eine Häufung von Fällen mit Guillain-Barré-Syndrom. Die Befunde wurden gemeinsam publiziert. Es war eine in jeder Hinsicht anregende und Gewinn bringende Zeit.

Herr Dr. Hofmann, München, hat unter meiner Anleitung zusammen mit mir (überwiegend unter gegenseitiger Untersuchung) die Experimente zu den experimentellen A-Wellen durchgeführt. Ich möchte mich dafür herzlich bedanken. Es gab fröhliche experimentelle Sitzungen und auch eine unkomplizierte, geistreiche Herangehensweise an die Fragestellung, zu der er eine Dissertation angefertigt hat.

Frau Antje Schmidt, Halle, schulde ich großen Dank für einen wesentlichen Teil der Erhebung der Patientendaten für die Analyse der A-Wellen am N. tibialis. Frau Schmidt ist dabei, unter meiner Anleitung ihre Dissertation zum Thema der A-Wellen auszuarbeiten.

Herrn Oliver Schuierer, Halle, verdanke ich die Untersuchung von A-Wellen mit Einfach- und Doppelstimuli, die er im Rahmen seiner Dissertation weiter auswerten wird.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Zentner, Frau Berg, Frau Tennert, Frau Winzig und Frau Schmidt bedanken, den medizinisch-technischen Funktions-assistentinnen der Abteilung für klinische Neurophysiologie der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Im Rahmen der Routinetätigkeit haben sie die ganz überwiegende Zahl der hier ausgewerteten elektro-neurographischen Kurven in durchweg exzellenter Qualität bei den Patienten aufgezeichnet.

Frau Pabst und Frau Nickel im Chefsekretariat der Klinik und Poliklinik für Neurologie bin ich schon deshalb zu Dank verpflichtet, weil sie mich jeden Morgen mit einer Tasse Kaffee stärken. Ferner waren sie mir bei der umgehenden Erledigung jedes Literaturwunsches behilflich.

Abschließend möchte ich dankend anerkennen, dass ohne das fortgesetzte Verständnis meiner Frau, Christine, eine wissenschaftliche Tätigkeit neben der klinischen Routine in keiner Weise möglich gewesen wäre.