

Die Übermittlung frequenter Impulsserien in demyelinisierten und in degenerierenden Nervenfasern*

H. J. LEHMANN und W. TACKMANN

Abteilung für Neurologie und Hirnforschung (Leiter: Prof. Dr. H. J. Lehmann)
Psychiatrische und Nervenlinik der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. G. E. Störing)

Eingegangen am 3. April 1970

Transmission of Frequent Series of Impulses in Demyelinated and Degenerating Nerve Fibres

Summary. 1. In 10 saphenous nerves of sexually mature rabbits circumscript neuritis was produced by reaction to an implanted body. The readsorption granuloma at the site of the lesion included demyelinated nerve fibres, the axons of these fibres remained intact.

2. Wallerian degeneration of rabbit saphenous nerves was elicited in a second series of experiments.

3. The transmission of impulses following frequent electric stimuli was distinctly different in early stages of axonal (Wallerian) degeneration and segmentally demyelinated nerves.

4. In segmental demyelination the amplitude of the action potential soon decreased at increasing stimulus frequencies.

5. In early stages of axonal degeneration action potentials following high frequency stimulation did not differ from controls.

6. It is discussed that the difference might be related to changes of the axonal membrane after segmental demyelination.

7. Changes in information transmission following segmental demyelination are discussed in relation to the disturbances of spatial and temporal synaptic summation in the CNS and to clinical implications. Electrophysiological differences between segmental demyelination or axonal degeneration may be useful for the diagnosis of peripheral nerve diseases.

Key-Words: Saphenous Nerve Lesions — Rabbits — Segmental Demyelination — Foreign Body Reaction — Wallerian Axon Degeneration — Action-Potential-Changes.

Zusammenfassung. 1. In 10 Saphenusnerven geschlechtsreifer Kaninchen wurde durch Fremdkörperreiz eine *umschriebene Neuritis* hervorgerufen. In dem resultierenden Resorptionsgranulom kommt es zu *segmentaler Entmarkung* mit weitgehender Erhaltung der Achsencylinder.

2. In einer weiteren Versuchsserie wurde eine *traumatische axonale Degeneration* im Saphenusnerven vom Kaninchen ausgelöst (Wallerische Degeneration).

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

3. Bei Reizung mit frequenten elektrischen Impulsserien unterschied sich die Impulsübermittlung in den segmental demyelinisierten Nerven deutlich von der Reizbeantwortung durch die Nerven, die sich im Frühstadium der axonalen Degeneration befanden.

4. Die *Amplitude des Aktionspotentials* sank bei segmentaler Entmarkung bei steigender Reizfrequenz rasch ab.

5. Im Frühstadium der axonalen Degeneration war dagegen die Amplitude des Aktionspotentials gegenüber den Kontrollnerven unverändert.

6. Das unterschiedliche elektrophysiologische Verhalten der beiden Erkrankungstypen peripherer Nervenfasern wird diskutiert und der Einfluß segmentaler Entmarkung auf die Funktion der Axonmembran hervorgehoben.

7. Die Veränderungen der Informationsübermittlung infolge segmentaler Demyelinisierung werden als mögliche Ursachen für Störungen der spatialen und temporalen Summation an Synapsen diskutiert. Die elektrophysiologische Unterscheidung peripherer Nervenerkrankungen mit segmentaler Entmarkung und neuronaler Degeneration könnte später für die klinische Differentialdiagnostik brauchbar werden.

Schlüsselwörter: Saphenusnerven — Kaninchen — Fremdkörperreiz mit segmentaler Demyelinisierung — Wallers Axondegeneration — Aktionspotentialveränderungen.

Einleitung

Die Informationsübermittlung im Nervensystem geschieht vorwiegend durch Impulsserien, die von den einzelnen Neuronen weitergegeben werden. Frequenzen bis zu 300/sec sind im sensiblen, afferenten System bekannt. Die motorischen Vorderhornzellen arbeiten mit Frequenzen bis zu 150/sec. Impulsserien bis zu 100/sec wurden bei visuellen Vorgängen im Hemisphärenmark ermittelt. Störungen in der Übermittlung der frequenten Impulsserien gefährden im Zentralnervensystem die synaptische Summation und damit die Informationsverarbeitung. Im peripheren afferenten System sind dem Kliniker die Störungen in der Übermittlung frequenter Impulsserien, z. B. bei Prüfung der Vibrationsempfindung geläufig. Im peripheren motorischen System ist eine Beeinträchtigung der tetanischen Kontraktion der Skelettmuskulatur denkbar.

Die Fähigkeit einer Nervenfasern frequente Impulsserien frequenzgetreu zu übermitteln wird in erster Linie durch ihre *Refraktärzeit* bestimmt. In früheren Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die absolute und relative Refraktärzeit in peripheren Nervenfasern bei *segmentaler Demyelinisierung* einschneidend *verlängert* ist. Das gilt für die segmental demyelinisierten α - und β -Fasern des Kaninchensaphenus bei circumscripter Neuritis (Lehmann u. Pretschner, 1966; Lehmann, 1967), für die segmentale Demyelinisierung des Meerschweinchentibialis bei experimenteller allergischer Neuritis (Lehmann, G. Lehmann u. Tackmann, 1970) und bei Diphtheriepolyneuritis (Lehmann, Tackmann u. G. Lehmann, 1970). Dagegen fand sich bei Erkrankungen mit *axonaler Degeneration* keine Verlängerung der Refraktärzeiten. Vielmehr ist die

absolute Refraktärzeit z. B. im Frühstadium der experimentellen Polio-myelitis (O'Leary, Heinbecker u. Bishop, 1932), der Wallerschen Degeneration (Lehmann, 1960) und der akuten Thalliumpolyneuropathie (Tackmann u. Lehmann, 1970) sogar geringfügig verkürzt und in der relativen Refraktärzeit lassen sich keine verwertbaren Abweichungen von den Kontrollen nachweisen (Lehmann, 1967; Tackmann u. Lehmann, 1970).

Entsprechend den Veränderungen in der Refraktärperiode werden Impulsserien im n. tibialis des Meerschweinchens bei segmentaler Entmarkung desto unvollständiger übermittelt je stärker die Reizfrequenz ansteigt (Lehmann, G. Lehmann u. Tackmann, 1970; Lehmann, Tackmann u. G. Lehmann, 1970). Die axonale Degeneration infolge Thalliumpolyneuropathie beeinträchtigt dagegen die Fähigkeit zur Übermittlung frequenter Impulsserien nicht (Tackmann u. Lehmann, 1970).

In den vorliegenden Untersuchungen wird die Übermittlung frequenter Impulsserien den $A\alpha$ - und $A\beta$ -Fasern des Kaninchensaphenus bei a) *segmentaler Entmarkung* (circumscribed Neuritis) und b) *axonaler Degeneration* (Wallersehe sekundäre Degeneration) überprüft.

Material und Methode

Im N. saphenus geschlechtsreifer Kaninchen wurde nach früher ausführlich dargestellten Methoden eine umschriebene Neuritis (s. Lehmann u. Pretschner, 1966) bzw. eine Wallersche Degeneration (s. Lehmann, 1960, 1967) hervorgerufen. Die Nerven wurden von der Leistenbeuge bis zum Kniegelenk freigelegt, herauspräpariert und elektrophysiologisch untersucht. Die elektrischen Impulsserien bestanden aus supramaximalen Rechteckreizen von 0,1 msec Dauer. Am Ende einer Reizserie von jeweils 1 sec Dauer Registrierung und Auswertung der Nervenaktionspotentiale entsprechend dem Vorgehen von Lehmann, G. Lehmann u. Tackmann (1970). Die Temperatur betrug während der Versuche $34,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$. Nach Abschluß der elektrophysiologischen Untersuchungen Fixierung des Materials in 10%iger Osmiumsäure; Paraffinschnitte 4 μ und mikroskopische Kontrolle der morphologischen Veränderungen.

Ergebnisse

Serienreizung bei axonaler Degeneration

Die Wallersche Degeneration führt im Frühstadium zu morphologischen Veränderungen der betroffenen Nervenfasern, deren Axone zunächst Kaliberschwankungen und Veränderungen der Fibrillenstruktur aufweisen. In der 44. Std nach Beginn der Wallerschen Degeneration sind die meisten $A\alpha$ -Fasern noch leitfähig, sichere morphologische und elektrophysiologische Veränderungen liegen aber bereits vor (Lehmann, 1960). Kontinuitätstrennungen der Axone und Erlöschen der Leitfähigkeit erfolgt im Gros der Fasern erst nach 48 Std und später. In den $A\alpha$ -Fasern 44 Std degenerierter Nerven lösten Serienreize der Frequenzen

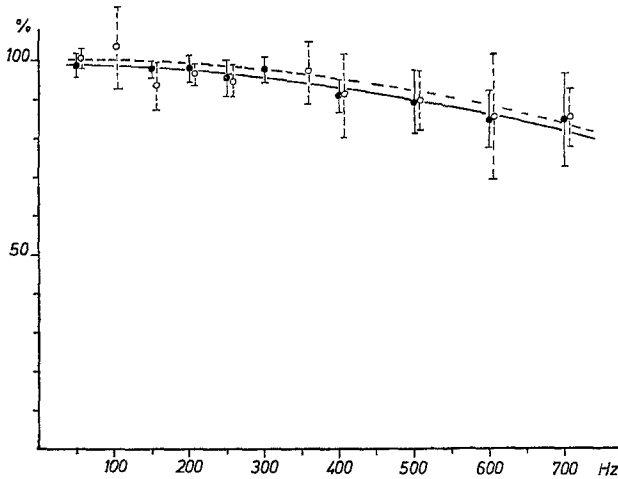


Abb. 1. *N. saphenus*, Kaninchen. Wallersche Degeneration 44. Std nach der Läsion. Die relative Amplitude des Aktionspotentials der A α -Fasern entspricht im Frühstadium der axonalen Degeneration bei steigender Reizfrequenz den Kontrollwerten. Ordinate: Amplitude in Prozent des Wertes bei supramaximalen Einzelreiz. Abszisse: Reizfrequenz. — Kontrollen (7 Nerven, 75 Meßwerte); - - - - Wallersche Degeneration (3 Nerven, 29 Meßwerte)

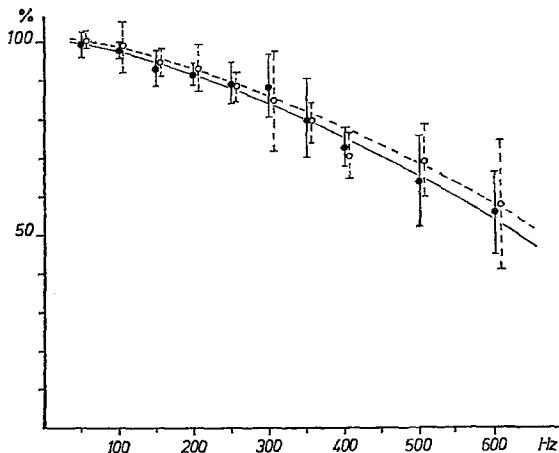


Abb. 2. *N. saphenus*, Kaninchen. Wallersche Degeneration, 44. Std nach der Läsion. Die relative Amplitude des Aktionspotentials der A β -Fasern deckt sich im Frühstadium der axonalen Degeneration nahezu vollständig mit den Kontrollwerten. — Kontrollen (7 Nerven, 75 Meßwerte); - - - - Wallersche Degeneration (3 Nerven, 29 Meßwerte). Weitere Angaben s. Abb. 1

1–700/sec durchweg Aktionspotentiale gleicher Amplitude aus wie bei den Kontrollen. Ein verwertbarer Unterschied ergab sich nicht (Abb.1). Ebenso beantworteten die β -Fasern in der 44. Std nach Beginn der Wallerschen Degeneration die frequenten Reizserien mit Aktionspotentialen, die gegenüber den Kontrollen keine verwertbaren Differenzen zeigten (Abb.2). Dies Ergebnis entspricht dem Verhalten der Refraktärzeit von α - und β -Fasern des Kaninchensaphenus im Frühstadium der Wallerschen Degeneration (Lehmann, 1960, 1967).

Serienreizung bei segmentaler Entmarkung

Bei umschriebener Neuritis des Kaninchensaphenus durch Fremdkörperreiz liegt 21 Tage nach der Läsion im Gebiet der Entzündung eine weitgehende segmentale Demyelinisierung der Nervenfasern vor, deren Axone meist erhalten sind. Die Entmarkung betrifft eine Strecke von ca. 2 mm, entsprechend 1–2 Schwannschen Segmenten. Proximal und distal der Läsion sind die Markscheiden erhalten; die demyelinisierten Nervenfasern sind leitfähig. Die Leitungsgeschwindigkeit ist im entmarkten Faserabschnitt reduziert (Lehmann u. Ule, 1963; Lehmann u. Pretschner, 1966).

In der Gruppe der α -Fasern war die Amplitude des Aktionspotentials bei steigender Reizfrequenz gegenüber den Kontrollen erheblich vermindert (Abb.3). Ein Leitungsblock der α -Fasern wurde in einigen

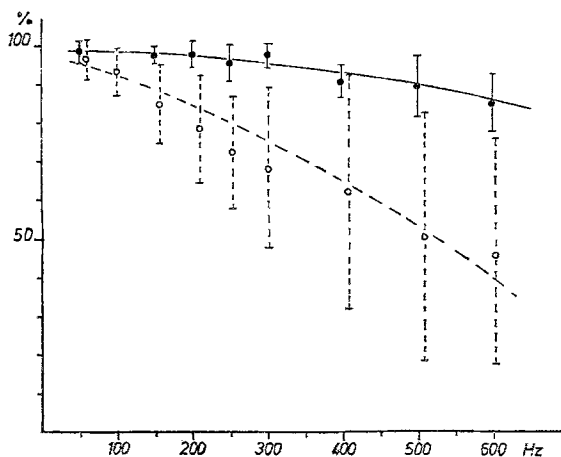


Abb.3. *N. saphenus*, Kaninchen. *Circumscribed Neuritis mit segmentaler Entmarkung*. Bei steigender Reizfrequenz kommt es — im Gegensatz zu dem Verhalten bei axonaler Degeneration — zu einem frühzeitigen Absinken der Amplitude des Aktionspotentials der α -Fasern. — Kontrollen (7 Nerven, 75 Meßwerte); - - - - circumscribed Neuritis (10 Nerven, 87 Meßwerte). Weitere Angaben vgl. Abb.1

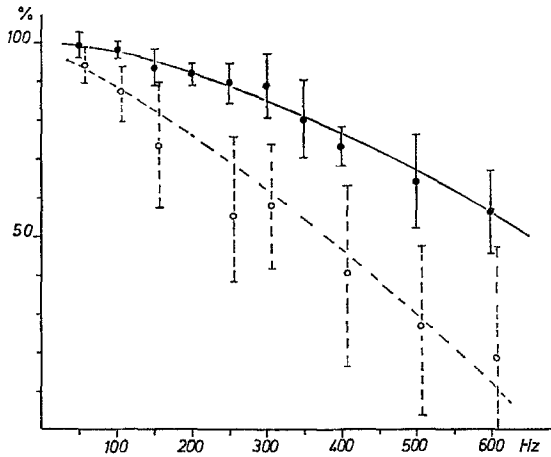


Abb. 4. *N. saphenus*, Kaninchen. *Circumscribed Neuritis mit segmentaler Entmarkung*. Auch die Amplitude des Aktionspotentials der $A\beta$ -Fasern sinkt bei steigender Reizfrequenz früher als in den Kontrollen ab. — Kontrollen (7 Nerven, 75 Meßwerte); - - - - - circumscribed Neuritis (10 Nerven, 74 Meßwerte). Weitere Angaben vgl. Abb. 1

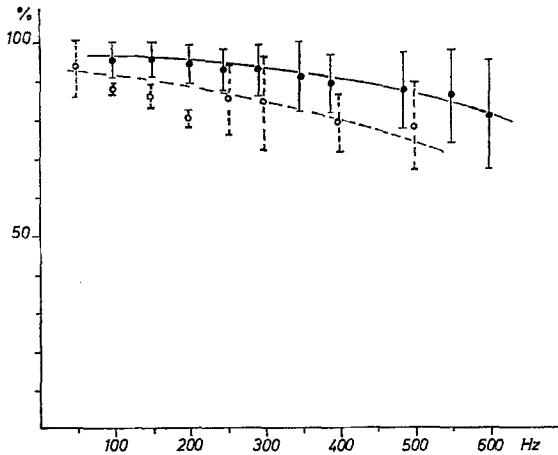


Abb. 5. *N. saphenus*, Kaninchen. *Circumscribed Neuritis*. Amplitude des Aktionspotentials bei Reizung und Ableitung proximal der Läsion. Wegen der kurzen Leitungsdistanz sind die Fasergruppen $A\alpha$ und $A\beta$ nicht mehr scharf getrennt. Die Amplitude des Summenaktionspotentials zeigt bei steigender Reizfrequenz keine verwertbare Abweichung von den Kontrollwerten. — Kontrollen (4 Nerven, 48 Meßwerte); - - - - - circumscribed Neuritis, Reizung und Ableitung proximal der Läsion (3 Nerven, 22 Meßwerte). Weitere Angaben vgl. Abb. 1

Nerven ab 400/sec beobachtet. Ein Aktionspotential konnte in den $A\alpha$ -Fasern bei 700/sec nur noch in 4 von 10 Nerven nachgewiesen werden. Auch in den $A\beta$ -Fasern kam es zu einer beträchtlichen Verminderung der Amplitude des Aktionspotentials mit steigender Reizfrequenz (Abb. 4). Ein Leitungsblock lag hier in einigen Nerven schon bei 350/sec vor. Bei Serien von 700/sec zeigten nur noch 3 von 10 Nerven ein β -Aktionspotential. In der $A\alpha$ - und $A\beta$ -Gruppe waren die Aktionspotentialflächen in gleichem Maße verändert wie die Amplituden.

Die Befunde bei Serienreizungen entsprechen den Ergebnissen der Refraktärzeitbestimmung bei segmentaler Entmarkung infolge umschriebener Neuritis (Lehmann u. Pretschner, 1966; Lehmann, 1967). Es muß betont werden, daß die Veränderung der Amplitude des Aktionspotentials bei umschriebener Neuritis unabhängig davon war, ob die Reizung proximal und die Ableitung distal der Läsion vorgenommen wurde oder umgekehrt. Die Abb. 1—4 zeigen Resultate bei distaler Reizung und proximaler Ableitung, d. h. die Ableitelektroden liegen im Bereich ungeschädigter Markscheiden. Abb. 5 zeigt die Amplitudenveränderung der A-Fasern bei Reizung und Ableitung proximal der Läsion. Die Werte weisen keine signifikante Abweichung von den Kontrollen auf.

Diskussion

Die Amplitude des Nervenaktionspotentials bei Reizung pathologisch veränderter Saphenusnerven des Kaninchens mit frequenten Impulsserien ist abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Wenn es sich um ein Krankheitsbild handelt, bei dem eine segmentale Fasererkrankung im Vordergrund steht, vermindert sich die Amplitude des Aktionspotentials der Fasergruppen $A\alpha$ und $A\beta$ bei steigender Reizfrequenz sehr viel rascher als in den Kontrollen und das Aktionspotential erlischt früher. Wenn jedoch eine axonale, Wallersche Degeneration vorliegt, verhalten sich die gleichen Fasergruppen bezüglich der Amplitude des Aktionspotentials bei steigender Reizfrequenz genau wie die Kontrollen.

Diese Ergebnisse entsprechen den Veränderungen, die bei segmentaler Entmarkung und axonaler Degeneration aufgrund früherer Untersuchungen zu erwarten waren:

Bei *axonaler Degeneration* fanden sich im Kaninchensaphenus keine verwertbaren Veränderungen der absoluten und relativen Refraktärzeit. Ebenso sind bei axonaler Degeneration infolge einer experimentellen Thalliumpolyneuropathie im N. tibialis des Meerschweinchens keine Veränderungen der relativen Refraktärzeit nachzuweisen; die absolute Refraktärzeit ist, ähnlich wie bei der Wallerschen Degeneration des Kaninchensaphenus, geringfügig verkürzt. Entsprechend fand sich bei

Reizung mit frequenten Impulsserien im N. tibialis des Meerschweinchens bei axonaler Degeneration infolge Thalliumpolyneuropathie gegenüber den Kontrollen keine Veränderung des Amplitudenverhaltens (Tackmann u. Lehmann, 1970).

Dagegen war bei *segmentaler Entmarkung* infolge Diphtheriepolyneuritis und experimenteller allergischer Neuritis im n. tibialis des Meerschweinchens die Refraktärperiode stark verlängert und die Fähigkeit frequente Impulsserien frequenzgetreu zu übertragen einschneidend reduziert (Lehmann, G. Lehmann u. Tackmann, 1970; Lehmann, Tackmann u. G. Lehmann, 1970). Bei segmentaler Entmarkung infolge umschriebener Neuritis des Kaninchensaphenus ist die Refraktärperiode deutlich verlängert (Lehmann, 1967).

Die vorliegende Untersuchungsserie stellt eine wesentliche Ergänzung zu den Befunden von Lehmann u. Mitarb. (1970a, b) am Meerschweinchentibialis dar. In diesen Untersuchungen war bei segmentaler Entmarkung eine signifikante Reduktion der Amplitude des Aktionspotentials in der Refraktärperiode und bei Reizserien höherer Frequenz gefunden worden. Diese Amplitudenreduktion betraf sowohl die $\Delta\alpha$ - als auch die $\Delta\beta$ -Fasern. Es mußte offengelassen werden, ob die Verminderung der Amplitude etwa eine Folge der Veränderung von Membrancharakteristiken unter der Ableitelektrode selbst ist. Die Diphtheriepolyneuritis und die experimentelle allergische Neuritis führen nämlich zu einer generalisierten Erkrankung des Nerven. Die segmentale Entmarkung ist unregelmäßig über die ganze Faserlänge verteilt. Bei der experimentellen umschriebenen Neuritis des Kaninchensaphenus kommt es dagegen nur zu einer Demyelinisierung in einem Nervenabschnitt von etwa 2 mm Länge, entsprechend 1–2 Schwannschen Segmenten jeder Nervenfasern. Proximal und distal von der Läsion bleibt die Markscheide der Nervenfasern, die bei Eindringen des Fremdkörpers nicht der Wallerschen Degeneration erliegen, intakt (Lehmann u. Ule, 1964; Lehmann u. Pretschner, 1966). In diesem Modell einer experimentellen umschriebenen Neuritis ergibt sich damit die Gelegenheit, den Nerven in einem Abschnitt mit intakten Myelinscheiden zu reizen, die Erregung einen demyelinisierten Nervenabschnitt passieren zu lassen und die Ableitung wieder in einem Nervenabschnitt mit intakten Markscheiden vorzunehmen. Anhand dieses Modells sind daher schärfere Aussagen über die Abwandlungen der Impulsübermittlung beim Passieren eines demyelinisierten Nervenabschnitts möglich.

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß es in diesem Modell eines Engpaßsyndroms zu einer deutlichen Leitungsverlangsamung der demyelinisierten Fasern kommt (Lehmann u. Ule, 1963, 1964; Lehmann u. Pretschner, 1966), die den Befunden bei segmentaler Entmarkung infolge generalisierter Erkrankung der peripheren Nerven entspricht.

Die Verlängerung der Leitungszeit bei generalisierten, segmental demyelinisierenden Erkrankungen (vgl. Lehmann, G. Lehmann u. Tackmann, 1970; Lehmann, Tackmann u. G. Lehmann, 1970) beruht offenbar ebensowenig wie die Störungen der Refraktärperiode bei solchen Erkrankungen auf einer Erregbarkeitsänderung der unter der Reizelektrode liegenden Axonmembranen. Wäre letzteres nämlich der ausschlaggebende Faktor, dann würden die Ergebnisse in unserem Modell einer umschriebenen Neuritis, bei der im gesunden Abschnitt gereizt wird, sich von denen bei generalisierten segmentalen Entmarkungen grundlegend unterscheiden. Da die Resultate jedoch praktisch die gleichen sind, kann die wesentliche Ursache der Störungen bei generalisierten segmentalen Entmarkungen nicht darin gesucht werden, daß die demyelinisierte Axonmembran auf eine direkte elektrische Reizung anders reagiert als die ungeschädigte Membran. Solche Veränderungen in der Erregbarkeit der Axonmembran sind offenbar für die gefundenen Funktionsänderungen demyelinisierter Nervenfasern nicht ausschlaggebend, müssen aber als möglicher Teilfaktor berücksichtigt werden. Leider stehen über die direkte elektrische Erregbarkeit demyelinisierter Axonmembranen bisher keine ausreichenden experimentellen Daten zur Verfügung. Eine Überprüfung der Erregbarkeit und des Refraktärverhaltens unter Berücksichtigung der Erfahrungen von Hopf (1964) könnten interessante weitere Aufschlüsse geben (vgl. auch Lehmann, G. Lehmann u. Tackmann, 1970).

Aus unseren Untersuchungen bei segmentaler Entmarkung infolge experimenteller umschriebener Neuritis ergibt sich, daß eine Amplitudenreduktion bei Verkürzung des Reizabstandes in diesem Modell genauso eintritt wie bei segmentaler Entmarkung infolge Diphtheriepolyneuritis oder experimenteller allergischer Neuritis des Meerschweinchentibialis. Daher kann die auffällige Amplitudenreduktion bei segmentaler Entmarkung, die sowohl in der Refraktärperiode als auch bei Reizung mit frequenten Impulsserien sehr viel ausgeprägter ist als in den Kontrollnerven, nicht auf eine Verstärkung des „Lüttgau-Effekts“ in demyelinisierten Nervenfasern zurückgeführt werden.

Lüttgau (1959) hatte festgestellt, daß markhaltige Einzelfasern von Amphibiennerven in der Refraktärperiode zunächst ein Aktionspotential reduzierter Amplitude liefern. Die Amplitudenverminderung des Gesamtnerven bei sehr kurzem Reizintervall dürfte deshalb wesentlich dadurch bedingt sein, daß die Masse der Fasern in der Refraktärperiode zunächst ein Aktionspotential niedrigerer Amplitude produziert. Es wäre durchaus denkbar, daß in einem demyelinisierten Faserabschnitt das Nervenaktionspotential der Einzelfaser in der Refraktärperiode stärker als in den Kontrollen reduziert ist, weil unter den Bedingungen der Demyelinisierung der Elektrolythaushalt der Einzelfasern wahrscheinlich noch weitaus stärker belastet ist (Lehmann, 1967). Die vermehrte Amplitudenreduktion bei Diphtheriepolyneuritis und bei experimenteller allergischer Neuritis könnte daher zum Teil dadurch bedingt sein, daß die unter der Ableitelektrode liegenden Nervenfasern größtenteils

demyelinisiert sind. Bei umschriebener experimenteller Neuritis besteht jedoch die Möglichkeit, das Aktionspotential nach Passieren der entmarkten Strecke von normal myelinisierten Faserabschnitten abzuleiten, wie sie in wenigen Millimeter Abstand proximal und distal der Läsion vorgefunden werden (Lehmann u. Pretschner, 1966). Die vorstehenden Untersuchungen weisen aus, daß unter diesen Bedingungen bei Reizung mit frequenten Impulsserien ebenso wie bei der Refraktärzeitbestimmung (Lehmann, 1967) die gleiche Amplitudenreduktion gefunden wird, die auch bei Diphtheriepolyneuritis und experimenteller allergischer Neuritis vorhanden war. Die Verminderung der Amplitude kann daher nur auf einer verlängerten Refraktärperiode einzelner demyelinisierter Fasern beruhen und nicht auf einer Verstärkung des Lüttgau-Effekts, die dadurch bedingt wäre, daß auch die unter der Ableitelektrode liegenden Faserabschnitte demyelinisiert sind.

Die Amplitudenreduktion bei frequenten Impulsserien ist somit in unserem Material nicht Folge einer vermehrten Amplitudenreduktion in demyelinisierten Faserabschnitten. Vielmehr ist sie dadurch bedingt, daß bei zunehmender Reizfrequenz die demyelinisierten Fasern früher als normale Nervenfasern für die Übermittlung der Serienreize ausfallen, weil die Refraktärzeit entmarkter Nervenfasern länger ist.

Eine weitere Ergänzung zu früheren Befunden ergibt sich aus dem Verhalten der $A\alpha$ -Gruppe unseres Materials. In einer früheren Untersuchung (Lehmann, G. Lehmann u. Tackmann, 1970) mußte offengelassen werden, ob die bei segmentaler Entmarkung gefundenen Veränderungen in der $A\alpha$ -Gruppe nicht dadurch verfälscht waren, daß bei stärkerer segmentaler Entmarkung eines Nerven dem $A\alpha$ -Potential in erheblichem Maße Aktionspotentiale normaler $A\beta$ -Fasern beigemischt sind. Bei experimenteller umschriebener Neuritis bleiben dagegen $A\alpha$ - und $A\beta$ -Gruppe klar voneinander getrennt. Die Leitungsgeschwindigkeit ist in den betroffenen Nerven nur in einem Abschnitt von 2 mm jeder Faser reduziert. Dabei sind die $A\alpha$ - und $A\beta$ -Fasern gleichermaßen betroffen, wie aus Untersuchungen von Lehmann u. Ule (1963) und Lehmann u. Pretschner (1966) hervorgeht. Die Werte der $A\alpha$ -Gruppe können in diesem Material daher nicht durch weniger geschädigte $A\beta$ -Fasern verfälscht sein. In unserem Untersuchungsgut zeigen die langsamer leitenden $A\beta$ -Fasern gleichsinnige Veränderungen wie die $A\alpha$ -Fasern. Für ein unterschiedliches Verhalten der Funktionsfähigkeit der beiden Fasergruppen bei segmentaler Entmarkung besteht demnach kein Anhalt.

Als Ursache der in demyelinisierten Nerven gefundenen zunehmenden Blockierung der Impulsfortleitung bei steigender Reizfrequenz sind die gleichen Mechanismen anzunehmen, die auch die Veränderungen in der Refraktärperiode verursachen. Hauptsächlich kommen folgende Faktoren in Betracht:

1. Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit in den demyelinisierten Abschnitten der einzelnen Nervenfasern, wodurch die Refraktärperiode für fortgeleitete Impulse verlängert wird (Lehmann, 1967).

2. Änderung der Charakteristica der nodalen Membran bei Verbreiterung des markfreien Bezirks am Ranvierschen Knoten (Intercaläre Segmente).

3. Störungen im Elektrolythaushalt des Axons und seiner Membran bei vollständiger Demyelinisierung (nackte Axone) und bei partieller Demyelinisierung (Cragg u. Thomas, 1964; Lehmann, 1967).

4. Mitbetroffensein von Axon und Membran durch die Noxe, die zur segmentalen Demyelinisierung führte (Gilliat, 1969).

Sicher ist wohl keine der genannten Ursachen alleiniger Grund der Störungen in der Übermittlung frequenter Impulsserien bei segmentaler Entmarkung. Künftige Untersuchungen müssen zeigen, welche der skizzierten Faktoren wesentlich sind und ob etwa weitere Gesichtspunkte berücksichtigt werden müssen.

Die segmentale Entmarkung, bei der die Achsencylinder erhalten bleiben während die Markscheide zugrunde geht, wird nicht nur im peripheren Nerven, sondern auch bei demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralnervensystems beobachtet (z. B. multiple Sklerose, metachromatische Leukodystrophie). Sie könnte sich im Zentralnervensystem auf die Informationsübermittlung folgendermaßen auswirken:

1. In der Regel sind bei segmental demyelinisierenden Erkrankungen nicht alle parallel verlaufenden Neurone gleichstark entmarkt. Die Leitungsgeschwindigkeit ist daher in den parallel laufenden Fasern in unterschiedlichem Maße reduziert, was bei peripheren Nervenerkrankungen z. B. durch die Verbreiterung des indirekt ausgelösten Muskelaktionspotentials deutlich wird. Ist die Leitungsgeschwindigkeit konvergierender zentripetaler Neurone durch verschieden starke Demyelinisierung unterschiedlich herabgesetzt, so treffen gleichzeitig gestartete Impulse zeitlich verzerrt in den zentralwärts gelegenen Synapsen ein. Die Folge ist eine Störung der *spatialen Summation*. Auf diese Möglichkeit ist von Cragg u. Thomas (1964) und Gilliat (1966) bereits hingewiesen worden.

2. Zusätzlich ist aber, wie unsere Befunde zeigen, bei segmentalen Entmarkungen auch mit Störungen der *temporalen Summation* zu rechnen. In den einzelnen demyelinisierten Neuronen kann nämlich, sofern die Axone noch leitfähig sind, die für eine temporale synaptische Summation erforderliche Impulsfrequenz nicht oder nur partiell eingehalten werden.

Folge beider Vorgänge, der Beeinträchtigung der temporalen und der spatialen Summation wäre, daß zentralwärts geleitete Nachrichten so stark verstümmelt werden, daß sie vom Zentralorgan nicht mehr identifiziert werden können. Auf diese mögliche Ursache von Herdsymptomen bei metachromatischer Leukodystrophie ist früher bereits hingewiesen worden (Grahmann, Hauss u. Lehmann, 1969). Bisher

unveröffentlichte Untersuchungen von Lehmann u. Glöckner zur Perception und Apperception bei multipler Sklerose ergeben weitere Hinweise auf eine klinische Relevanz solcher Mechanismen. Störungen in der Übermittlung frequenter Reizserien könnten Ursache von cerebralen Disconnexionsyndromen (Geschwind u. Kaplan, 1962) sein, die nicht durch eine anatomische Trennung oder vollständige Blockierung zentraler Leitungsbahnen, sondern nur durch deren Funktionswandel bedingt sind.

Die in diesen und früheren Untersuchungen (Lehmann u. Mitarb., 1970a und b; Tackmann u. Lehmann, 1970) ermittelten Unterschiede in der Beantwortung frequenter elektrischer Impulsserien durch periphere Nerven, die sich im Zustand der segmentalen Entmarkung bzw. der axonalen Degeneration befinden, könnten auch von klinischem Interesse sein. In weiteren Untersuchungen muß geklärt werden, ob diese Möglichkeiten für die Differentialdiagnostik peripherer Nerven-erkrankungen brauchbar sind.

Literatur

- Cragg, B. G., Thomas, P. K.: Changes in nerve conduction in experimental allergic neuritis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **27**, 106—115 (1964).
- Geschwind, N., Kaplan, E.: A human deconnection syndrom. *Neurology (Minneapolis)* **12**, 675—685 (1962).
- Gilliat, R. W.: Nerve conduction in human and experimental neuropathies. *Proc. roy. Soc. Med.* **59**, 989—993 (1966).
- Experimental peripheral neuropathy. In: *The scientific Basis of Medicine Annual Reviews 1969*.
- Graham, H., Hauss, K., Lehmann, H. J.: Progrediente Blockierung corticaler Funktionen bei der adulten Form der metachromatischen Leukodystrophie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **195**, 64—78 (1969).
- Hopf, H. C.: Das kritische Intervall peripherer Nerven am gleichen und an verschiedenen Orten. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **279**, 67—72 (1964).
- Lehmann, H. J.: Struktur und Funktion peripherer Warmblüternervenfaser im Frühstadium der Wallerschen Degeneration. *Z. Zellforsch.* **51**, 283—318 (1960).
- Zur Pathophysiologie der Refraktärperiode peripherer Nerven. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **192**, 185—192 (1967).
- Lehmann, G., Tackmann, W.: Refraktärperiode und Impulsfrequenz im n. tibialis des Meerschweinchens bei experimenteller allergischer Neuritis. *Dt. Z. Nervenheilk.* (im Druck).
- Pretschner, D. P.: Experimentelle Untersuchungen zum Engpaßsyndrom peripherer Nerven. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **188**, 308—330 (1966).
- Tackmann, W., Lehmann, G.: Elektrophysiologische Daten im n. tibialis des Meerschweinchens bei postdiphtherischer Polyneuritis. *Dt. Z. Nervenheilk.* (im Druck).
- Ule, G.: Ultrastructure and conduction velocity in demyelinated nerve fibres. *Abstr. Int. EMG Meeting, Copenhagen 1963*.
- Electrophysiological findings and structural changes in circumscribed inflammation of peripheral nerves. *Prog. Brain Res.* **6**, 169—173 (1964).

- Lüttgau, H. Ch.: Die Physiologie der markhaltigen Nervenfasern. Medizinische Grundlagenforschung, hrsg. v. K. F. Bauer. Stuttgart: G. Thieme 1959.
- O'Leary, J. L., Heinbecker, P., Bishop, G. H.: Nerve degeneration in poliomyelitis: Physiologic and histologic studies on the roots and nerve supplying paralyzed extremities of monkeys during acute poliomyelitis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 28, 272—298 (1932).
- Tackmann, W., Lehmann, H. J.: Refraktärperiode und Impulsfolge im n. tibialis des Meerschweinchens bei akuter Thalliumpolyneuropathie. Dt. Z. Nervenheilk. (im Druck).

Prof. Dr. H. J. Lehmann
Psychiatrische und Nervenklinik
der Universität Kiel
Abt. für Neurologie und Hirnforschung
D-2300 Kiel