

Neurophysiologische Untersuchungen der Eigenreflexstörung beim Adie-Syndrom*

HUGO M. KROTT und HANS M. JACOBI

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm
(Leiter: Professor Dr. H. H. Kornhuber)

Ein eingegangen am 2. September 1971/6. Dezember 1971

Neurophysiological Investigations of the Disturbances of Monosynaptic Reflexes in Adie's Syndrom

Summary. 8 patients with the Adie-syndrome and areflexia of the soleus muscle were investigated and compared with normal subjects: the motor function was normal, the electromyogram, the motor and sensory nerve conduction velocity were within the normal limit. The nerve action potential of the ischiadic nerve was normal. Recording the mechanically elicited afferents of mechanoreceptors of the soleus muscle, there was no difference between Adie-patients with areflexia and normal in fiber groups Ia, Ib and II. After novocaine infiltration of the soleus muscle and Achilles tendon the Ib-afferent volley decreases for both. In Adie-patients, there was a polyphasic H-wave with higher threshold and lower amplitude than in normal subjects. The normal recovery cycle of the H-reflex with paired stimuli demonstrated a balance of excitatory and inhibitory inputs at the spinal and supraspinal level; the posttetanic facilitation of H-amplitude shows a normal synaptic transmission of Ia-afferents. The electrically elicited silent periods in soleus muscle were normal and indicated normal functioning of the gamma-loop. The F-wave of plantar muscles was the same in Adie-patients as in normal subjects. The findings suggest that the absence of tendon reflexes in the Adie-syndrome may be due to delayed and desynchronized afferent volleys of the Ia-group in the proximal pathway near the spinal ganglion. This pathomechanism is probably caused by segmental and partial demyelination of muscles spindle fibres in this region, as described by Harriman and Garland [18] histologically in a patient with an Adie-syndrome. The mechanically stimulated afferents of soleus muscle spindles are not capable of producing a tendon reflex, but the more synchronous response of fiber group Ia to electrical stimulation was observed as a polyphasic H-reflex-potential.

Key words: Adie's Syndrome — Ankle Tendon-Reflex — Polyphasic H-Reflex — Ia Fiber Desynchronization — Posttetanic Potentiation — Silent Period.

Zusammenfassung. Von 8 ausgesuchten Adie-Patienten mit teilweise oder vollständig ausgesprochenen Beineigenreflexen wurden die jeweils am reflexlosen Bein erhobenen neurophysiologischen Untersuchungsergebnisse mit denen von Gesunden verglichen: die Motilität der Adie-Patienten war klinisch und elektromyographisch intakt. Die motorische und sensible Nervenleitungsgeschwindigkeit des N. tibialis sowie das proximal der Sitzfalte abgeleitete Summenpotential des N. ischiadicus

* Professor R. Jung zum 60. Geburtstag.

waren in Latenz und Potentialform normal. Die durch *mechanische Reflexauslösung* erhaltenen Tibialisneurogramme von Mechanorezeptoren des M. soleus waren entsprechend den Fasertypen Ia, Ib und II differenziert und unterschieden sich nicht von denen bei Normalpersonen; Novocaininfiltration des M. soleus und der Achillessehne reduzierte die Ib-Afferenz. Die durch *intranervale Reizung* ausgelösten H-Reflexe wiesen an reflexlosen Beinen eine *höhere Reizschwelle* und eine *niedrigere Amplitude* als Gesunde auf und waren *polyphasisch*. Eine ungestörte Erholung des H-Reflexes bei Doppelreizen beweist ein stabiles Gleichgewicht bahnender und hemmender Einflüsse auf spinale wie supraspinale Neurone, eine posttetanische Bahnung des H-Potentials eine intakte synaptische Übertragung der Ia-Afferenzen auf Alpha-motoneurone. Die normale F-Welle der Plantarmuskeln spricht für eine ungestörte Funktion polysynaptischer Verschaltungen im Rückenmark, die normale Innervationsstille tonisch innervierter Wadenmuskeln nach elektrischer Auslösung für ein ungestörtes System der Gammamotoneurone.

Während beim Adie-Syndrom mechanische Reizung der Spindelorgane und ihrer motosensiblen Afferenzen nicht zu einem Reflex ausreicht, löst elektrische Reizung der Ia-Fasern einen *polyphasischen H-Reflex* aus. Diese *Desynchronisierung* des H-Potentials entsteht wahrscheinlich durch Impuldsynchronisation der Ia-Afferenzen infolge selektiver und partieller Demyelinisierung motosensibler Fasern in der Hinterwurzel oder rückenmarkswärts. Harriman u. Garland [18] beobachteten bei histologischen Untersuchungen im Rückenmark eines Adie-Patienten mit Areflexie eine rückenmarksnahe Faserdegeneration und vermuteten, daß es sich dabei um Fasern aus Muskelspindeln handele.

Schlüsselwörter: Adie-Syndrom — Achillessehnenreflex — Polyphasischer H-Reflex — Desynchronisierung der Ia-Afferenz — Posttetanische Potenzierung — Innervationsstille.

Einleitung

Das gemeinsame Vorkommen von erweiterter und belichtungsträger Pupille und Areflexie an den Beinen ohne Luesinfektion wurde erstmalig 1906 von Markus [35] und 1926 von Weill u. Reys [47] berichtet. Als nosologische Einheit sui generis beschrieben jedoch erst 1931 die britischen Ophthalmologen Adie [1,2] und Holmes [21] die träge oder aufgehobene Belichtungsreaktion einer mydriatischen Pupille und teilweise oder vollkommen fehlende Eigenreflexe. Seit der Erstbeschreibung sind die Pupillen- und Eigenreflexstörungen unterschiedlich gedeutet worden. In vergleichenden pharmakologischen Tests (Adler u. Scheie, 1940 [3], Brunnenschweiler [5]) und histologischen Studien (Ruttner, 1947 [43] und Cameron, 1959 [6]) wurde hauptsächlich der Pathomechanismus der Pupillotonie untersucht und als Folge einer Faserdegeneration im Ganglion ciliare erklärt. Demgegenüber blieb die Analyse der Areflexie weitgehend vernachlässigt. Noch 1969 stellten Rossner u. Lange [42] in einem Übersichtsreferat fest, daß es bisher keine allgemein anerkannte Erklärung des Adie-Syndroms gäbe. 1970 beschrieben Harriman u. Garland [18] die Histopathologie eines Rückenmarks von einem Adie-Patienten mit Areflexie; sie fanden eine selektive Degeneration von Neuronen und Nervenfasern im Ganglion spinale und in der Hinterwurzel und

vermuteten, daß es sich um eine Degeneration von Muskelpindelfasern handele.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der neurophysiologischen Analyse der Areflexie beim Adie-Syndrom. Es sollen Teileinformationen über den Eigenreflexbogen gesammelt werden, die in Summe funktionell durch Ausschlußbeweise den Ort der Reflexstörung einkreisen und möglicherweise ihren Pathomechanismus klären sollen.

Krankengut und Methodik

Für die Reflexanalyse wählten wir von 19 Adie-Patienten (A-Patienten) 8 typische Fälle aus. Eine Übersicht der Patienten nach Geschlecht, Alter und Reflexstatus geht aus Tab. 1 hervor; die Numerierung nach dem Lebensalter wird im folgenden beibehalten. Definitionsgemäß boten die 8 A-Patienten eine ein- oder beidseitige Mydriasis mit tonischer Pupillenreaktion auf Belichtung bei erhaltener konsensueller Reaktion und eine partielle oder totale Areflexie an Armen und/oder Beinen. Neben den syndromeigenen Reflexstörungen lagen keine neurologischen

Tabelle 1. *Pupillenreaktion und Eigenreflexstatus der Adie-Patienten*

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter i. Jahren	Eigenreflexe											
			Pupillotonie		M. biceps brachii		M. triceps brachii		M. quadriceps femoris		M. triceps surae			
			re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.
1	w	25	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0		
2	w	27	+	0	+	+	+	+	0	0	0	0		
3	m	29	0	+	+	+	+	+	(+)	+	0	(+)		
4	m	32	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0		
5	m	34	+	0	+	+	+	+	+	(+)	(+)	(+)	0	
6	w	38	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0		
7	w	50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
8	w	52	0	+	+	+	+	+	(+)	(+)	0	(+)		

Zeichenerklärung: + prompte Lichtreaktion bzw. normaler Eigenreflex; (+) Eigenreflex nur mit Jendrassikschem Handgriff auslösbar; 0 Pupillotonie bzw. Areflexie.

Ausfälle vor. Eine Luesinfektion war keinem bekannt und konnte durch serologische luespezifische Untersuchungen im Blut und Liquor ausgeschlossen werden. Lumbalgien oder Ischialgien wurden von allen verneint. Die Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule zeigten keine Mißbildungen, Destruktionen oder über das Alter hinausgehende Abnutzungsscheinungen, vor allem keine Osteochondrosen am lumbosacralen Übergang. Die bei den A-Patienten 1, 2, 3 und 8 durchgeführten

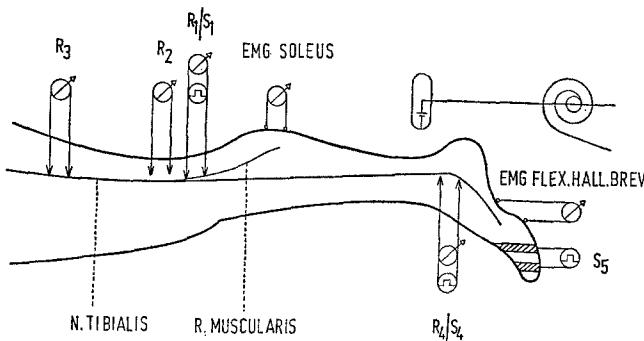


Abb. 1. Skizze der Versuchsanordnung am N. tibialis. Zeichenerklärung: $R1/S1$ Semimikroelektrode zur intranervalen Ableitung bzw. Reizung in der Kniekehle; $R2$ paranervale Elektrode in der Kniekehle; $R3$ paranervale Elektrode oberhalb der Sitzfalte; $R4/S4$ paranervale Ableite- bzw. Reizelektrode am Innenknöchel; $S5$ Oberflächenelektrode an den 3 lateralen Zehen; *EMG Soleus* und *Flex. hall. brev.* Oberflächenelektroden zur elektromyographischen Ableitung

Carotisangiogramme und Pneumencephalogramme ergaben keinen krankhaften Befund. Die Elektrencephalogramme und Elektronystagmogramme waren bei allen unauffällig. Der A-Patient 7 wies bei der Erstuntersuchung nur an einem Bein eine Areflexie, bei der Nachuntersuchung nach 15 Monaten eine solche an beiden Beinen auf. Die übrigen A-Patienten boten bei der Nachuntersuchung nach durchschnittlich 1,5 Jahren klinisch und elektrophysiologisch gegenüber der Erstuntersuchung einen unveränderten Befund auf. Wir verglichen die Untersuchungsergebnisse der A-Patienten mit denen einer Kontrollgruppe 8 neurologisch unauffälliger Männer.

Als Reiz- und Registriergerät benutzten wir einen Tönnies- und Disa-Elektromyographen. Gereizt wurde mit Rechteckimpulsen von 0,1 msec Dauer. Die Ableitungen wurden fotografiert und mit einem TMC-CAT 1000 summiert. Wir elektromyographierten als ventrale Kennmuskeln für das Segment L4 die Mm. quadriceps femoris und tibialis anterior, für L5 die Mm. peronaei und extensor hallucis longus, für S1 die Mm. glutaeus medius und triceps surae, als dorsale Kennmuskeln die Mm. intercostales lumborum [28]. Abb. 1 zeigt eine Skizze der Versuchsanordnung am N. tibialis. Das untersuchte Bein war ohne Vordehnung des M. soleus in einer gepolsterten Schiene fixiert. Die Elektromyogramme des M. soleus und M. flexor hallucis brevis wurden mit silberchloridierten Oberflächenelektroden und/oder mit flexiblen teflonisierten Drahtelektroden von 80μ freiem Durchmesser, die über Führungskanülen in den Muskel eingebracht wurden, bipolar abgeleitet. Bei mechanischer Auslösung der Reflexe wurden die Registriergeräte durch Kurzschluß eines im Kopf des Reflexhammers eingebauten Druckkontaktees mit 0,1 msec Totzeit gestartet. Der *Eigenreflex* des M. soleus wurde bei unterschiedlicher passiver Vordehnung des Muskels durch Schlag auf die Achillessehne mit und ohne Jendrasilkschem Handgriff ausgelöst. Die *motorische Leitungsgeschwindigkeit* des N. tibialis wurde am Unterschenkel bestimmt. Wir reizten mit supramaximalen Reizstärken über unisolierte Stahlnadeln proximal in der Kniekehle (S1), distal am Innenknöchel (S4) und registrierten das Muskelpotential über dem M. flexor hallucis brevis. Um die *Geschwindigkeit der schnellsteitenden Tibialisfasern* zu bestimmen,

reizten wir in der Kniekehle (*S1*) und leiteten das Aktionspotential des *N. ischiadicus* oberhalb der Sitzfalte (*R3*) ab. Die *sensible Nervenleitungsgeschwindigkeit* des *N. tibialis* wurde am Fuß und Unterschenkel bestimmt; wir reizten mit Ringelektroden an den Grundgelenken der 3 lateralen Zehen (*S5*) und leiteten mit vorgesetztem Eingangstransformator das Nervenaktionspotential am Innenknöchel (*R4*) und in der Kniekehle (*R2*) ab. Um *Nervenaktionspotentiale von Mechanorezeptoren* des *M. soleus* zu registrieren, stachen wir nach intracutaner Novocaininfiltration eine bis zur Spitze isolierte, innen polierte Kanüle von 0,7 mm Außendurchmesser in der Kniekehle in Richtung auf den *N. tibialis* ein und reizten wiederholt bei stufenweisem Vorschlieben der Kanüle mit konstanten Reizstärken. Bei Nervenkontakt führten wir durch die Kanüle eine isolierte, elektrolytisch ausgezogene Stahlnadel von 10–20 μ freier Spitze in den Nerven ein. Kam die Elektrodenspitze an Ia-Fasern zu liegen, konnten wir mit Reizintensitäten von 0,5–1,5 mA im *M. soleus* H-Potentiale ohne oder mit kleiner M-Antwort ableiten. Den Achillessehnenreflex lösten wir entweder manuell oder automatisch mit einem an einem Stativ befestigten Reflexhammer mit verschiedenen Schlagstärken aus. Um mechanisch ausgelöste sensible Nervenpotentiale identifizieren bzw. von Artefakten unterscheiden zu können, leiteten wir unter identischen Bedingungen gleichzeitig mit der paranervalen Elektrode (*R2*) ab. Wir werteten nur solche intranervalen Ableitungen, die sich von der paranervalen Registrierung deutlich unterschieden.

Bei je 4 Versuchspersonen und A-Patienten infiltrierten wir die Achillessehne und das distale Drittel der Wade mit 2%iger Novocainlösung. 5 min nach Injektion leiteten wir mit der o. b. Methode motosensible Nervenaktionspotentiale ab. Wir verwendeten bei der Auslösung von *H-Reflexen des M. soleus* die intranervale Ableiteelektrode *R1* in der Kniekehle als Reizelektrode und reizten alle 10 sec in 0,25 mA Stufen bis zu Stromstärken von 12 mA. Neben dem H-Potential leiteten wir im Bereich der Sitzfalte (*R3*) gleichzeitig das *Nervenpotential des N. ischiadicus* ab. Der H-Reflex wurde während Anwendung des Jendrassikschen Handgriffs sowie bei den oben genannten Personen nach Novocaininfiltration der Achillessehne getestet. Wir lösten *H-Reflexe mit Doppelreizen* von unterschiedlichen „conditioning intervals“ aus: konditionierender und testender Reiz hatten identische Parameter. Pro Versuch verwendeten wir inframaximale Reizstärken mit größter H-Amplitude ohne oder mit nur kleinem M-Potential. Das „conditioning interval“ der Paarreize wurde systematisch von 20–5000 msec vergrößert. Zur *posttetanischen Facilitierung des H-Reflexes* reizten wir tetanisch mit Reizserien von 5 sec Dauer, 250 Impulsen pro Sekunde und supramaximaler Intensität. 1 sec nach dem Tetanus lösten wir im Abstand von je 1 sec mit inframaximalen Testreizen 25 H-Reflexe aus. Der Tetanus wurde über das paranervale Nadelpaar *R2*, der Testreiz über die intranervalen Elektroden *R1* gegeben. Während Reizung des *N. tibialis* in der Kniekehle und Ableitung des H-Reflexes am *M. soleus* wurden gleichzeitig mit Oberflächenelektroden die direkte Muskelantwort am *M. flexor hallucis brevis* und das *reflektorische Spätpotential (F-Welle)* abgeleitet. Wir bestimmten die *silent period* tonisch innervierter Wadenmuskeln sowohl nach mechanisch als auch elektrisch ausgelöstem Soleus-Eigenreflex; die Versuchsanordnung entsprach der bei Auslösung und Ableitung des Achillessehnen- bzw. H-Reflexes.

Ergebnisse

Elektromyographische Untersuchungen. Die elektromyographischen Ableitungen der ventralen und dorsalen Kennmuskeln der Segmente L4–S1 ergaben bei allen A-Patienten eine normale Muskelaktivität ohne Denervierungszeichen, bei zunehmender Willkürinnervation ein

regelrechtes Rekrutierungsverhalten der Motoneurone und bei maximaler Intention ein dichtes Interferenzbild ohne pathologische Parameter. Elektromyographisch konnten wir ein radikuläres Syndrom der Segmente L4–S1, eine Polyneuropathie, eine Myopathie oder myotonische Dystrophie ausschließen. Die Elektromyogramme klinisch reflexloser Muskeln wiesen gegenüber der Kontrollgruppe keinen unterschiedlichen Innervationsmodus auf.

Eigenreflexe des M. soleus. Bei den Kontrollpersonen und den A-Patienten 1 und 6 mit einseitig auslösbarem Eigenreflex konnten wir elektromyographisch jeweils normale Achillessehnenreflexe registrieren. Der Reflex ließ sich regelmäßig mit Jendrassikschem Handgriff verstärken. Bei den A-Patienten 3, 5 und 8, die in Ruhe keine Achillessehnenreflexe aufwiesen, konnten wir solche mit dem Jendrassikschem Handgriff auslösen: die größten Reflexamplituden waren dabei jedoch um die Hälfte kleiner als die bei Normoreflexie, während sich Latenz und Phasenverlauf eines gebahnten Reflexpotentials nicht von einer ungebahnten Reflexantwort unterschieden. Bei den übrigen A-Patienten konnten die Eigenreflexe trotz Jendrassikschen Handgriffes nicht ausgelöst werden.

Nervenleitungsgeschwindigkeiten (NLG). Die mittlere motorische NLG betrug bei A-Patienten rechts 46,7 m/sec (SD \pm 4,1), links 46,0 m/sec (SD \pm 5,9), die mittlere sensible NLG rechts 41,9 m/sec (SD \pm 4,4), links 41,5 m/sec (SD \pm 4,5), die mittlere Geschwindigkeit der schnellstleitenden Ischiadicusfasern rechts 57,5 m/sec (SD \pm 6,7), links 58,6 m/sec (SD \pm 5,9). Die Kontrollgruppe zeigte folgende Werte: mittlere motorische NLG rechts 45,0 m/sec (SD \pm 5,7), links 47,6 m/sec (SD \pm 4,8), mittlere sensible NLG rechts 42,8 m/sec (SD \pm 4,6), links 41,9 m/sec (SD \pm 3,7), mittlere Geschwindigkeit der schnellstleitenden Ischiadicusfasern rechts 57,5 m/sec (SD \pm 3,9), links 56,8 m/sec (SD \pm 6,1). Die Werte waren im Tukey-Test weder seitendifferent ($\alpha = 0,1$), noch unterschieden sie sich zwischen A-Patienten und den Vergleichspersonen. Die Reizschwelle, die Potentialphasen und die Amplituden der Muskel- und Nervenpotentiale waren bei den A-Patienten normal.

Motosensible Nervenpotentiale am N. tibialis. Bei allen A-Patienten konnten wir wie bei den Kontrollpersonen mit intranervaler Ableite-technik während mechanischer Auslösung des Achillessehnenreflexes im N. tibialis gruppierte Nervenaktionspotentiale aus Mechanorezeptoren des M. soleus mit Amplituden von 15–25 μ V registrieren. Bei A-Patienten betrug die mittlere Latenz der motosensiblen Nervenaktionspotentiale am N. tibialis bei Normoreflexie 3,6 msec (SD \pm 0,36), bei Areflexie 3,7 msec (SD \pm 0,36) und bei der Kontrollgruppe 3,8 msec (SD \pm 0,41). Die mittleren Differenzen von Latenz und Dauer der einzelnen Neurogramme unterschieden sich bei A-Patienten mit Normo- und Areflexie weder zwischen rechts und links noch gegenüber den Werten der Kon-

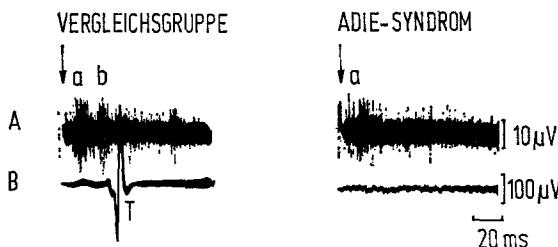


Abb. 2. Intranerval abgeleitete Neurogramme des N. tibialis (Zeile A) nach mechanischer Reflexauslösung bei einem Gesunden und einem Adie-Patienten mit Areflexie. *a* bezeichnet die motosensible Afferenz, *b* die motorische Efferenz. In Zeile B ist der zugehörige Eigenreflex (*T*) des M. soleus registriert. Die Pfeile markieren jeweils den Reizbeginn der Reflexauslösung

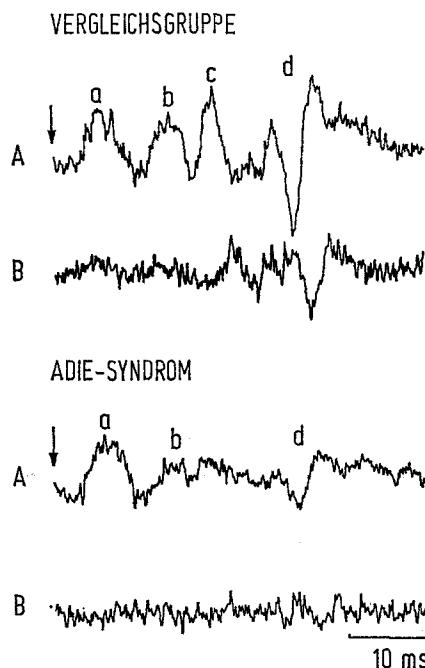


Abb. 3. Summenkurven von Neurogrammen (je 200 Durchgänge) des N. tibialis eines Gesunden und eines Adie-Patienten mit Areflexie nach mechanischer Reflexauslösung. In Zeile A intranervale, in Zeile B paranervale Ableitung: *a* bezeichnet die Afferenz der Fasergruppe Ia, *b* die der Fasergruppe Ib und II, *c* die motorische Efferenz und *d* das Fernpotential des Eigenreflexes. Die Pfeile markieren jeweils den Beginn der Reflexauslösung. In Zeile A des Adie-Patienten fehlt die motorische Efferenz (*c*), und das Fernpotential des Eigenreflexes (*d*) ist nur angedeutet vorhanden, in der paranervalen Kontrollableitung (Zeile B) fehlen die Nervenpotentiale

trollpersonen. Abb. 2 zeigt intranerval abgeleitete Neurogramme des N. tibialis (Zeile A) nach mechanischer Reflexauslösung mit Eigenreflexpotential des M. soleus (Zeile B), Abb. 3 2 Summenkurven intranervaler (Zeile A) und paranervaler (Zeile B) Ableitungen eines Gesunden und eines A-Patienten mit Areflexie. Die motosensiblen Afferenzen (a) haben in beiden intranervalen Ableitungen dieselben Amplituden; mit 12,5 msec Latenz folgen die Afferenzen der Fasergruppen Ib und II (b), mit 19 msec Latenz die synchronen motorischen Efferenzen (c) und mit 25 msec Latenz folgt das Fernpotential des Soleus-Eigenreflexes (d), das in der paranervalen Ableitung der Zeile B in Phasenumkehr erscheint. Der A-Patient weist in Zeile A keine motorische Efferenz, jedoch ein angedeutetes Fernpotential des Eigenreflexes auf (d), in der paranervalen Ableitung der Zeile B weder Nervenaktivität noch ein Reflexpotential. Anwendung des Jendrassikschen Handgriffs beeinflußte Amplitude und Dauer der Neurogramme nicht meßbar. Novocaininfiltration der Achillessehne und des distalen Drittels der Wade reduzierte bzw. eliminierte die Afferenzen der Fasergruppe Ib und II.

H-Reflex des M. soleus. Mit intranervaler Reiztechnik ließ sich bei allen A-Patienten ein H-Reflex im M. soleus auslösen. Bei erhaltenem Achillessehnenreflex (Patient 1 und 6) unterschied sich ein solches H-Potential nicht von dem einer Kontrollperson. Im Unterschied zu den normalen niederschwelligsten, biphasischen und hochamplitudigen H-Potentialen an den Beinen von A-Patienten mit Normoreflexie wiesen die H-Reflexe der A-Patienten auf der Seite der Areflexie eine durchschnittlich 2–3 fach größere Reizschwelle, einen polyphasischen Potentialverlauf und eine um etwa die Hälfte kleinere Amplitude auf. Eine interindividuelle zeitliche Abhängigkeit der verschiedenen Phasen des H-Potentials konnten wir statistisch nicht ermitteln. Bei den A-Patienten 3, 5 und 8, bei denen sich die Beineigenreflexe nur unter Anwendung des Jendrassikschen Handgriffes auslösen ließen, war auf der Seite einer solchen latenten Areflexie die Reizschwelle für das H- und M-Potential annähernd gleich groß. Intramuskuläre Ableitung mit Drahtelektroden zeigte, daß wiederholte elektrische Reflexauslösung stets dieselben motorischen Einheiten des M. soleus erregt. Bei A-Patienten betrug die mittlere Latenz des H-Potentials am rechten wie linken Bein 31,8 msec, die mittlere Dauer des H-Potentials rechts 16,5 msec, links 16,4 msec. Bei der Kontrollgruppe betrugen die vergleichbaren Mittelwerte der H-Latenz rechts 31,6 msec bzw. links 31,2 msec, die der H-Potentialdauer rechts 15,4 msec bzw. links 15,7 msec. Im Tukey-Test unterschieden sich bei A-Patienten die gewogenen mittleren Standardabweichungen des H-Potentials für die H-Latzenzen (rechts $\pm 0,42$, links $\pm 0,36$) und für die Dauer (rechts wie links $\pm 0,39$) weder im Einzelfall noch von denen der Kontrollgruppe (Mittelwertdifferenz der H-Latenz rechts $\pm 0,36$, links $\pm 0,26$ bzw.

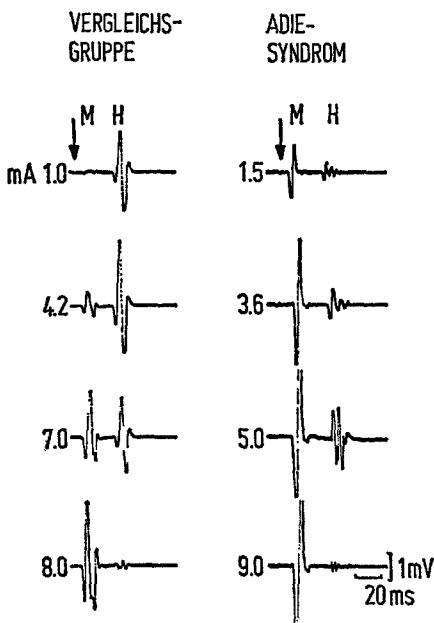


Abb. 4. H-Reflexe des M. soleus mit ansteigenden Reizstärken in mA bei einem Gesunden und Adie-Patienten mit Areflexie. Die Ableitungen zeigen das reziproke Amplitudenverhalten der direkten Muskelpotentiale (*M*) und der H-Reflexe (*H*) in Abhängigkeit von der Reizstärke. Die Pfeile markieren jeweils den Reizbeginn. Das H-Potential des Adie-Patienten ist bei höherer Reizintensität kleiner als bei der Kontrollperson und polyphasisch

der H-Potentialdauer rechts $\pm 0,50$, links $\pm 0,46$). Latenz und Potentialdauer des H-Reflexes sind vom klinischen Reflexstatus unabhängig. Abb. 4 zeigt H-Reflexe von Normalpersonen und A-Patienten mit jeweils reizabhängigem reziproken Amplitudenverhalten gegenüber der direkten Muskelantwort (*M*) und Blockierung der H-Potentiale (*H*) bei supramaximaler Reizintensität. Abb. 5 demonstriert das Amplitudenverhalten der H-Reflexe in Abhängigkeit von der Reizintensität. Bei dem A-Patient 7, der bei der Erstuntersuchung an einem Bein noch normale Eigen- und H-Reflexe aufwies, ergab die Nachuntersuchung 15 Monate später klinisch eine komplette Areflexie der Beine und im Unterschied zur Erstuntersuchung einen polyphasischen und amplitudenvermindernden H-Reflex. Weder bei Normoreflexie noch bei Areflexie der A-Patienten konnten wir einen Einfluß des Jendrassikschen Handgriffs auf die Parameter des H-Reflexes feststellen: während Ruhe betrug die mittlere Abweichung von 100 H-Amplituden bei den Versuchspersonen $\pm 12\%$, bei

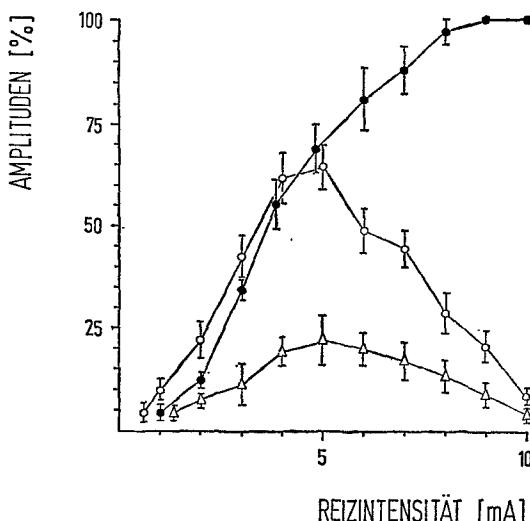


Abb. 5. Diagramm der Amplituden von H-Reflexen des M. soleus in Prozenten (Ordinate) in Abhängigkeit von der Reizintensität in mA (Abszisse) bei Gesunden und Adie-Patienten mit Areflexie. Die H-Amplituden wurden auf maximale M-Amplituden bezogen. Zeichenerklärung: offener Kreis = H-Potential Gesunder ($n = 8$); offenes Dreieck = H-Potential von Adie-Patienten mit Areflexie ($n = 8$); gefüllter Kreis = M-Potentiale von Gesunden und Adie-Patienten mit Areflexie ($n = 16$). Die senkrechten Striche bezeichnen die SD

den A-Patienten $\pm 17\%$, während Anwendung des Jendrassikschen Handgriffs ± 16 bzw. $\pm 15\%$. Ein durch den Jendrassik bewirkter Trend des H-Potentials zur Facilitation oder Inhibition oder eine sonstige Beeinflussbarkeit der H-Amplitude durch die Reizanordnung ließ sich statistisch nicht feststellen.

Doppelreizversuche. Abb. 6 demonstriert das Amplitudenverhalten der H-Potentiale bei Doppelreizung („recovery cycle“): bei Gesunden und A-Patienten mit Normoreflexie führt der Testreiz nach einem „conditioning interval“ von 40 msec, bei A-Patienten mit Areflexie von 60 msec zu einem H-Reflex von 15 bzw. 7% der durch den konditionierenden Reiz ausgelösten Standardamplitude. Beide Kurven zeigen zwischen 200 und 300 msec einen Gipfel von 65 bzw. 30% des Ausgangswertes, zwischen 400 und 500 msec eine Amplitudendepression von 10% und mit zunehmendem „conditioning interval“ der Paarreize linear ansteigende H-Amplituden. Ein 2 sec-Intervall zwischen konditionierendem und testendem Reiz führte sowohl bei Versuchspersonen als auch A-Patienten mit Areflexie zu annähernd gleich großen H-Amplituden.

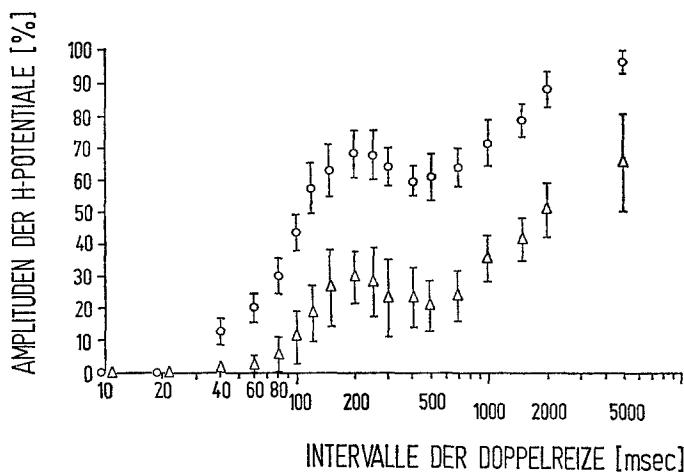


Abb. 6. Amplitudenverhalten der H-Potentiale in Prozenten (Ordinate) bei intranervaler Doppelreizung des N. tibialis (recovery cycle). Die verschiedenen „conditioning intervals“ sind logarithmisch in msec auf der Abszisse aufgetragen. Zeichenklärung: offener Kreis = H-Potential Gesunder ($n = 8$); offenes Dreieck = H-Potential von Adie-Patienten mit Areflexie ($n = 8$). Die senkrechten Striche bezeichnen die SD

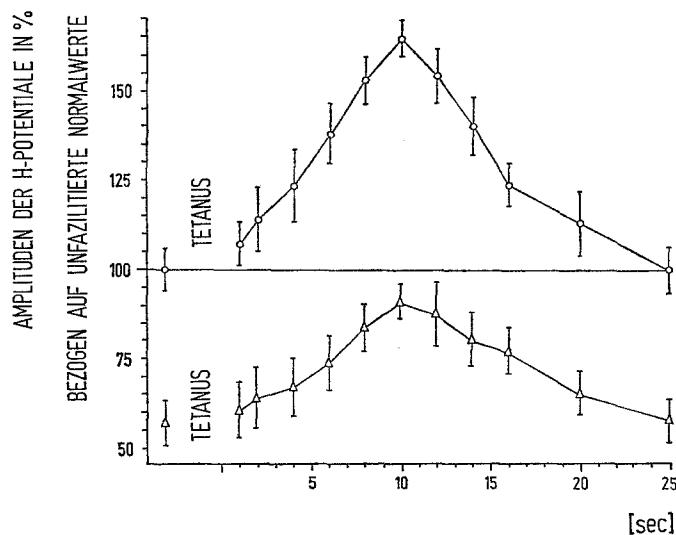
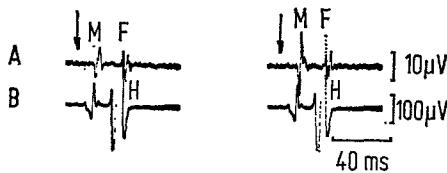


Abb. 7. Diagramme posttetanisch facilitierter H-Reflexe des M. soleus bei Gesunden und Adie-Patienten mit Areflexie. Die Amplituden der H-Potentiale wurden auf unfacilitierte Normalwerte bezogen und auf der Ordinate in Prozenten angegeben. Die Abszisse bezeichnet die Zeit in msec nach Tetanus. Zeichenklärung: offener Kreis = H-Potential Gesunder ($n = 8$); offenes Dreieck = H-Potential von Adie-Patienten mit Areflexie ($n = 8$). Die senkrechten Striche bezeichnen die SD

VERGLEICHSGRUPPE



ADIE-SYNDROM

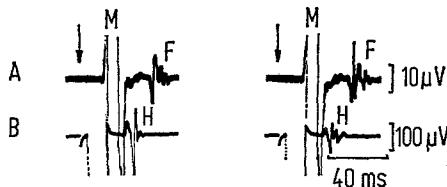


Abb. 8. F-Wellen (F) des M. flexor hallucis brevis (Zeile A) und H-Reflexe (H) des M. soleus (Zeile B) bei Gesunden und einem Adie-Patienten mit Areflexie. M bezeichnet die direkte Muskelantwort. F- und H-Potentiale wurden gleichzeitig mit derselben Reizelektrode (S1) in der Kniekehle ausgelöst. Die F-Wellen unterscheiden sich nicht voneinander. Die H-Potentiale des Adie-Patienten sind im Unterschied zur Kontrollperson polyphasisch verändert. Die Pfeile markieren jeweils den Reizbeginn

Posttetanische Reizung. Bei allen A-Patienten mit Areflexie ließen sich wie bei Gesunden die H-Reflexe posttetanisch facilitieren (Abb. 7). Die größten H-Amplituden wurden dabei etwa 10 sec nach Tetanus erreicht; sie sind bei Gesunden 70%, bei A-Patienten mit Areflexie 35% größer als ihre jeweiliger Ruhewert.

F-Welle des M. flexor hallucis brevis. Durch elektrische Reizung des N. tibialis in der Kniekehle konnten wir neben dem H-Reflex des M. soleus gleichzeitig am M. flexor hallucis brevis ein reflektorisches Spätpotential ableiten (Abb. 8). Im Unterschied zum H-Reflex wies das Potential der Fußmuskel einen von Reiz zu Reiz wechselnden polyphasischen Potentialverlauf und eine interindividuell inkonstante Latenz auf, die im Einzelfall bis zu 3,5 msec schwankte (Tab. 2). Der *t*-Test und der mehrfache Mittelwertvergleich nach dem Tukey-Test ergaben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,1\%$ weder für die Kontrollpersonen noch für die A-Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen den rechts und links gemessenen Werten. Mit supramaximaler Reizintensität war das Flexorpotential nicht zu unterdrücken. Es weist damit die 1950 erstmalig von Magladery u. McDougal [34] beschriebenen Kriterien einer F-Welle auf.

Tabelle 2. *Mittlere Latenzen der F-Welle des M. flexor hallucis brevis bei Gesunden und Adie-Patienten mit Normoreflexie und Areflexie*

Pat. Nr.	Vergleichsgruppe				Adie-Syndrom			
	Latenz (msec) rechts		links		Latenz (msec) Normoreflexie		Latenz (msec) Areflexie	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
1	40,1	2,3	41,9	2,9	41,9	2,5	43,3	2,5
2	43,3	2,6	41,6	3,3			39,8	3,3
3	41,6	2,3	42,4	2,5	40,1	1,9	41,5	1,9
4	38,7	1,8	41,9	1,9			41,9	3,4
5	39,8	2,6	39,5	2,2	39,1	3,2	41,2	3,1
6	45,9	2,2	40,5	2,8	40,1	2,9	45,4	2,0
7	42,9	1,6	41,3	2,3			38,7	1,6
8	38,4	2,2	40,7	2,9	40,8	2,9	41,2	1,2
Gesamt-								
MW	41,3		41,2		39,8		41,7	
Gewogene mittlere								
SD		±2,22		±2,49		±2,71		±2,64

Tabelle 3. *Dauer der Innervationsstille (silent period) des willkürlich innervierten M. soleus nach mechanischer und elektrischer Auslösung bei Gesunden und Adie-Patienten mit Normoreflexie und Areflexie*

Pat. Nr.	Vergleichsgruppe		Pat. Nr.	Adie-Syndrom				
	Dauer der silent period (msec)			Dauer der silent period (msec)		Normoreflexie		
	Elektr.	Mech.		Elektr.	Mech.	Elektr.	Mech.	
1	115	30	1	115	32	110	12	
2	125	34	2			95	25	
3	110	24	3	120	19	130	21	
4	90	16	4			100	16	
5	105	19	5					
6	120	32	6	110	25	120	30	
7	100	30	7			115	20	
8	95	25	8	95	33	100	24	
MW	106,1			110,0		110,0		
SD		±26,5			±27,3		±21,1	

Silent period. Während tonischer Willkürinnervation der Wadenmuskeln führte die mechanische Auslösung des Achillessehnenreflexes zu einer Innervationsstille im M. soleus (silent period). Ihre mittlere Dauer betrug

bei Gesunden 26,5 msec, bei A-Patienten mit intaktem Eigenreflex 27,3 msec. Je gleichmäßiger die Wadenmuskulatur willkürlich innerviert wurde, desto deutlicher war die silent period ausgeprägt. Demgegenüber war bei A-Patienten auf der Seite des erloschenen Achillessehnenreflexes die mittlere Dauer der silent period auf 21,1 msec verkürzt. Beginn und Ende der Innervationsstille waren hierbei weniger deutlich als bei Gesunden abgesetzt, und die Grundinnervation sistierte nicht vollständig. Außerdem konnte bei A-Patienten mit Areflexie die silent period durch Willkürinnervation leichter als bei Normoreflexie unterdrückt werden. Eine während tonischer Willkürinnervation des M. soleus durchgeführte *elektrische Reizung des N. tibialis* in der Kniekehle erzeugte neben dem H-Potential eine silent period. Ihre Dauer war für Gesunde und A-Patienten gleich groß und unabhängig vom Reflexstatus; sie betrug im Mittel bei Gesunden 106,1 msec, bei A-Patienten sowohl mit Normoreflexie als auch mit Areflexie 110,0 msec. Bei schwellennahen Reizstärken, die zwar einen H-Reflex, jedoch noch keine direkte M-Antwort auslösten, war die silent period in beiden Gruppen auf 80—90 msec verkürzt und unvollständiger als bei supramaximalen Reizintensitäten ausgebildet. In Tab. 3 sind die Dauer der mechanisch und elektrisch induzierten silent periods aufgetragen.

Diskussion

Charakteristica eines Adie-Syndroms (A-Syndroms) sind Pupillotonie und Ausfall einzelner oder mehrerer Eigenreflexe ohne motorische Funktionsstörung. Die Pupillenstörung wird oft plötzlich bemerkt und kann möglicherweise akut auftreten, die Eigenreflexstörung ist chronisch und kann in manchen Fällen auf mehrere Reflexe übergreifen. Die ungestörte Motorik unterscheidet die Areflexie des A-Syndroms von anderen Nervenaffektionen, deren Störungen der Eigenreflexe jeweils mit — wenn auch geringfügiger — Bewegungsbehinderung einhergehen. Wegen dieser Diskrepanz zwischen ausgefallenem Eigenreflex und intakter Motilität hat Adie [1] von einer „benignen Areflexie“ gesprochen. Auch bei den von uns untersuchten 8 A-Patienten lag trotz abgeschwächter oder erloschener Eigenreflexe keine Motilitätsstörung vor. Die trotz Areflexie normale Motilität der Patienten läßt darauf schließen, daß der monosynaptische Reflexbogen im normalen Bewegungsablauf, in welchem man ihm früher eine übergeordnete Funktion zuschreiben zu müssen glaubte, offenbar eine mehr untergeordnete Rolle spielt. Für schnelle Bewegungsabläufe, z. B. für das Abfedern beim Sprung, ist die Totzeit des Reflexbogens für den Soleus-Eigenreflex von etwa 30—35 msec zu lang. Das Abfedern geschieht durch die Elastizität des vorgespannten Muskels und nicht nur über die Gamma-Schleife. Die Funktion des motorischen Systems besteht dabei hauptsächlich darin, dem Muskel die hierzu

benötigte Vorspannung zu erteilen oder die Spannung nachzuregulieren. Die elektrophysiologische Baustein-Analyse der Motorik ergab bei unseren A-Patienten normale Verhältnisse. Die einzelnen motorischen Einheiten waren funktionell im Motoneuronenpool des Rückenmarks integriert. Dosierte Willkürinnervation führte zu einer zunehmenden Rekrutierung der Motoneurone, maximale Intention zu einem dichten Interferenzbild. Die motorische und sensible Nervenleitungsgeschwindigkeit und das oberhalb der Sitzfalte registrierte Summenpotential des N. ischiadicus waren jeweils in Latenz und Potentialform auch an reflexlosen Beinen normal. Die Leitungsfunktion der Nerven kann also etwa bis in Höhe des Rückenmarkes als ungestört angesehen werden. Die Steigerung der Reflexerregbarkeit des Neuronenverbandes mit dem Jendrassikschen Handgriff ist Ausdruck ungestörter Erregbarkeit spinaler Motoneurone. Auch bei den A-Patienten 3, 5 und 8 mit Ruheareflexie führte Anwendung des Jendrassikschen Handgriffs zu einer sichtbaren Reflexzuckung. Während also der willkürliche output der Motoneurone bei allen A-Patienten ungestört war, führte der mechanisch bzw. „reflektorisch“ induzierte output des Motoneuronenpools nur bei einem Teil zu einem Eigenreflex. Die Ursache der syndromeigenen Areflexie ist demnach nicht im motorischen Anteil des peripheren Regelkreises zu suchen.

Die während mechanischer Auslösung des Achillessehnenreflexes mit intranervaler Technik abgeleiteten *Tibialisneurogramme* der A-Patienten mit Areflexie und der gesunden Kontrollpersonen wiesen normale Fasermodalitäten auf (Abb.3). Die kurze mittlere Latenz der gruppierten Nervenpotentiale von 3,8 msec spricht für Afferenzen primärer Endigungen von Spindelorganen. Die Geschwindigkeiten der Potentiale entsprechen den von Hagbarth u. Vallbo (1969) [16] sowie den von uns abgeleiteten Standardwerten [26]. Bei allen A-Patienten und Kontrollpersonen registrierten wir synchrone Afferenzen aus Tiefenrezeptoren der Gruppe Ib und II mit Latzenen von durchschnittlich 12–13 msec. Die bei Gesunden und A-Patienten mit intaktem Eigenreflex registrierten motorischen Efferenzen waren mit durchschnittlich 5 msec Dauer mehr synchron als die Summenpotentiale der motosensiblen Afferenzen mit durchschnittlich 8 msec Dauer. Eine Affektion der Muskelspindeln als Ursprungsort der syndromspezifischen Areflexie des A-Syndroms, wie sie Dödt u. Gohl [9] angenommen hatten, schließt damit aus. Ein myopathischer Umbau der Muskelfasern, wie ihn Horvat [22] als Ursache der Reflexstörung beschrieb, ist nach diesen Befunden ebenfalls nicht wahrscheinlich.

Während kontinuierlicher intranervaler Registrierung konnten wir auch bei völliger Muskelentspannung motosensible Einzelpotentiale registrieren, eine gesetzmäßige Intervallfolge der Spikes jedoch rechnerisch nicht ermitteln. Diese spärlichen Einzelentladungen der Spindelorgane stellen offenbar die für die Aufrechterhaltung

der Motoneuronenerregbarkeit notwendige tonische Hintergrundaktivität dar. Anwendung des Jendrassikschen Handgriffs änderte die Gruppenentladungen der Spindeln nicht meßbar. Novocaininfiltration der Achillessehne und des unteren Drittels der Wadenmuskeln hatte auf die Ableitungen von Tibialisneurogrammen der Gruppe Ia ebenfalls keinen meßbaren Einfluß, was auch Gassel u. Diamantopoulos [12] fanden. Nach Novocaininfiltration fehlten jedoch in den Diagrammen der Gesunden und A-Patienten mit Areflexie die Afferenzen der Fasergruppe Ib und II mit 12—13 msec Latenz. Das Äquivalent des mechanisch ausgelösten Achillessehnenreflexes, der elektrisch induzierte monosynaptische Eigenreflex des M. soleus, der nach Hoffmann benannte H-Reflex, gilt als Maß für die Erregbarkeit spinaler Motoneurone. 1959 hatten Hufschmidt u. Schaltenbrand [24] vergeblich bei A-Patienten H-Reflexe auszulösen versucht und daraus geschlossen, „daß die Propriozeptivität über polysynaptische Verschaltungen verlaufen müsse“. Als Levy [31, 32] 1967 bei A-Patienten ebenfalls keinen H-Reflex abzuleiten vermochte, postulierte er, daß die dem Syndrom zugrundeliegende Läsion proximal der Reizstelle im M. popliteus medialis liegen müsse, bezeichnet jedoch den Ort der Reflexstörung nicht näher. Es gelang erstmalig Hardin u. Gay 1962 [17], bei einem A-Patienten einen rudimentären H-Reflex auszulösen; als 2 Jahre später jedoch der Achillessehnenreflex ausfiel, ließ sich auch der H-Reflex nicht mehr reproduzieren. Bei dem 2. A-Patienten ihrer Studie war zwar unter Jendrassik ein Achillessehnenreflex zu erhalten, ein H-Reflex ließ sich jedoch auch nach Tetanisierung nicht bekommen. Hardin u. Gay folgerten, daß der Reflexbogen beim A-Syndrom intakt sein müsse, daß aber offenbar eine Insuffizienz präsynaptischer Ia-Endigungen vorläge, was auch Hoffmann u. Jung [20] vermuteten. Sie fanden keinen Anhalt für eine Störung des Motoneuronenpools infolge pathologischer supraspinaler Einflüsse mit verminderter tonischer Erregbarkeit der Alphamotoneurone oder eine vermehrt hemmende Aktivität von spinalen Interneuronen. Eine ähnliche Hypothese, nach der die Läsion an den präsynaptischen Endigungen der Ia-Fasern liege, wurde bereits 1931 von Holmes [21] und 1942 von Leathart [30] geäußert: ihrer Ansicht nach liegt ein Funktionsverlust segmentaler excitatorischer Neurone des Rückenmarks vor. Leathart vermutete darüber hinaus, daß ähnlich wie auf spinaler Ebene auch die zentralen Verbindungen zu den pupillomotorischen Mittelhirnzentren gestört seien, woraus die Mydriasis resultiere. Die Ansichten von Holmes u. Leathart sowie von Hardin u. Gay gewinnen insofern an Gewicht, als das somatomotorische System im Laufe der Ontogenese auf Interneurone projiziert, die funktionell eng mit den Motoneuronen verbunden sind. Daraus wiederum ließe sich die Kombination einer peripheren cholinergischen Dysfunktion bei Sudomotorstörung mit einer Areflexie erklären. Beweisende pathologische Befunde liegen jedoch noch nicht vor. Auch die jüngsten histologischen Untersuchungen von Harriman u. Garland 1970 [18] klären diese Frage nicht. 1966 berichteten McComas u. Payan [38], daß sie bei A-Patienten trotz verminderter Achillessehnenreflexe H-Potentiale auslösen konnten.

Isolierte elektrische Reizung der afferenten Ia-Fasern löste bei allen A-Patienten *H-Reflexe des M. soleus* aus. Bei A-Patienten mit *intaktem* Achillessehnenreflex verhielten sich die H-Potentiale bezüglich der Reizschwelle, des Phasenverlaufes und der Reflexamplitude wie solche von Kontrollpersonen; die Reizschwelle lag inframaximal, die Kurven verliefen bi- bis triphasisch, und die Amplituden erreichten maximal 65% der direkten M-Antwort. Dagegen wiesen die H-Reflexe der A-Patienten mit *Areflexie* typische Unterscheidungsmerkmale gegenüber

der Normoreflexie auf: die *Reizschwelle lag höher, das Potential war polyphasisch und die Amplitude im Vergleich zur maximalen M-Antwort vermindert*. Die mit 31 msec gemessene normale Latenz des H-Potentials besagt, daß die rasche Erregungsfortleitung in den Ia-Fasern einschließlich der synaptischen Übertragung auf die spinalen Alphamotoneurone zumindest partiell ungestört ist, da einzelne Motoneurone innerhalb der physiologischen Reflexzeit antworten. Polyphasische Muskelpotentiale können, wie Ludin 1961 [33] nachwies, durch die räumliche Verteilung der jeweiligen Innervationszonen bedingt sein. Die intranervale Reiztechnik vermeidet die Bildung ausgedehnter Stromschleifen und bewirkt am Reizort eine besonders synchrone Erregung. Die *Polyphasie der H-Potentiale* der A-Patienten mit Areflexie kann dagegen nicht reiz- oder ableitetechnisch bedingt sein; diese H-Potentiale waren ausnahmslos polyphasisch, während die simultan abgeleiteten M-Potentiale sämtlich bi- bis triphasisch verliefen, also nicht deformiert waren. Die konstante Latenz des H-Potentials mit nur geringer individueller Schwankung von $SD \pm 0,42$ rechts und $SD \pm 0,39$ links ist für einen monosynaptischen Eigenreflex typisch und schließt eine Verwechslung des Potentials mit der von uns im M. soleus nachgewiesenen F-Welle [29] aus. Gegen eine F-Welle sprechen weiter die streng reizabhängige und stets reproduzierbare Form des Potentials sowie sein Bahnungsverhalten. Analog den Beobachtungen von McDonald [39] an Katzen, daß eine Schädigung des gemischten Nerven zunächst zu einer Demyelinisierung der Fasergruppe Ia führt, nehmen wir für den polyphasischen Verlauf des H-Potentials von A-Patienten mit Areflexie einen ähnlichen Pathomechanismus an. Die Ia-Afferenz kommt an den spinalen Synapsen offenbar teilweise zeitlich verzögert an und aktiviert die Motoneurone mit entsprechender Verzögerung. Die Polyphasie des H-Potentials wäre also Folge einer *Impulsdesynchronisation* bei sowohl selektiver als auch partieller Demyelinisierung von Fasern der Gruppe Ia in den Hinterwurzeln und im rückenmarksnahen Anteil bzw. im Rückenmark selbst. Dies deckt sich mit den *histologischen Beobachtungen* von Harriman u. Garland 1970 [18], die im Rückenmark eines A-Patienten mit Areflexie eine partielle und selektive Degeneration von Neuronen und Fasern in der Hinterwurzel fanden und vermuteten, daß es sich dabei um Muskelspindelfasern handele. Die einzelnen Phasen des desynchronen H-Potentials wiesen von Spitz zu Spitz mindestens 2 msec Abstand auf; die Polyphasie des Potentials bzw. seine Spikeverzögerungen lassen sich somit rechnerisch nicht notwendigerweise auf eine gesetzmäßig verzögerte Impulsfrequenz von Motoneuronen infolge einer einzelnen oder mehrerer zwischengeschalteter Synapsen beziehen. Die niedrige Amplitude der H-Reflexe klinisch reflexloser A-Patienten resultiert aus der Desynchronisierung der Reflexantwort, also aus der desynchronen Entladung der Motoneurone.

Anwendung des Jendrassikschen Handgriffes zeigte weder bei Gesunden noch bei A-Patienten mit Areflexie einen Einfluß auf die Amplitude des H-Reflexes. Die Beobachtung von Kawamura [27], daß der H-Reflex ca. 300 msec nach Jendrassik facilitiert, haben wir nicht gemacht.

Auslösung eines H-Reflexes mit Doppelreizen unterschiedlicher Reizintervalle verändert in gesetzmäßiger Abhängigkeit die Amplitude des durch den zweiten Reiz ausgelösten H-Reflexes. Diese sog. Erholungskurve des H-Reflexes („recovery cycle“) weist einen charakteristischen Verlauf auf: 40—50 msec nach dem ersten Reiz führt der zweite Reiz erstmals zu einem Reflexpotential. Mit zunehmendem „conditioning interval“ kommt es als phasische Antwort der Motoneurone infolge Entladungen primärer, durch die erste Muskelkontraktion gedehnter Muskelspindeln zu einer ersten intercurrenten Facilitation des H-Potentials von 50% des un konditionierten Ausgangswertes. 1970 fügte Gassel [11] hinzu, daß es sich bei der intercurrenten H-Facilitation neben dem positiven feed-back des Testreizes sowohl um bahnende, durch den Testreiz miterregte Einflüsse von Hautnerven als auch um einen long-loop-Reflex handele, wie ihn 1964 Shimamura [45] nachgewiesen hatte. Eccles [10] zeigte 1966 am Tier, daß isolierte Reizung motosensibler Fasern über dorsale Rückenmarksbahnen zu Afferenzen im Kleinhirn führt und von dort über den vestibulo-spinalen oder reticulo-spinalen Trakt die Motoneurone im Rückenmark im Sinne eines solchen long-loop-Reflexes beeinflußt, was 1966 Taborikova u. Mitarb. [46] bei H-Reflex-Untersuchungen am Menschen anwandten. Zwischen 600 und 700 msec weist der „recovery cycle“ des H-Reflexes regelmäßig eine leichte Amplitudendepression auf.

Die auch bei A-Patienten mit Areflexie beobachtete normale intercurrente Bahnung und späte Depression des H-Reflexes im recovery cycle und das zeitgerechte erste Auftreten des H-Potentials bei einem „conditioning interval“ von 20—100 msec beweisen eine regelrechte Erregbarkeit des Motoneuronenpools und setzen an den Vorherhornzellen eine Balance von bahnenden und hemmenden spinalen wie supraspinalen Einflüssen voraus. Vermehrte supraspinale Tonisierung wie beispielsweise bei Spastik verkürzt das „conditioning interval“ bis auf 5 msec, Fortfall tonischer retikulärer Bahnung auf die Interneurone des Rückenmarks wie beispielsweise bei manchen Kleinhirnerkrankungen führt zu einer Verlängerung des ersten H-Intervalls. Wir interpretieren das mit 60 msec etwa 20 msec spätere Erscheinen des H-Potentials im recovery cycle von A-Patienten mit Areflexie nicht als einen prinzipiellen Unterschied gegenüber den Kontrollpersonen, denn vielmehr als Folge der allgemeinen syndrom-eigenen Potentialdesynchronisation bzw. Amplitudendepression des Reflexpotentials. Daß der H-Reflex verzögert auftritt, ist nicht von der Reizstärke des konditionierenden Impulses abhängig: bei Gesunden wurden sowohl inframaximale (schwellennahe) als auch supramaximale Doppelreize bei einem „conditioning interval“ von 40 msec konstant und nicht verzögert mit einem H-Reflex beantwortet. Abgesehen von dem um 20 msec verzögerten Auftreten des H-Reflexes bei A-Patienten mit Areflexie verlaufen die H-Diagramme der Abb. 6 annähernd parallel, insbesondere liegen die Gipfelpunkte der Kurven übereinander.

Im Unterschied zu unserem recovery cycle fanden 1966 McComas u. Payan [38] bei 3 ihrer A-Patienten mit etwa vergleichbarer Reizmethode eine Amplitudenverminderung des H-Reflexes zwischen 100 und 2000 msec; sie interpretierten die Amplitudenabnahme des H-Potentials als neurophysiologische Abnormalität des Adie-Syndroms, möglicherweise als Ausdruck eines Transmittermangels. Wir haben bei Gesunden durch i.v. Injektion des inhibitorischen Transmitterderivates der Gamma-Aminobuttersäure, dem CIBA 34'647 Ba (Lioresal®), einen relativen Mangel an excitatorischem Transmitter erzeugt. Die p.i. ausgelösten H-Reflexe waren kurzzeitig amplitudengemindert, jedoch in keinem Fall polyphasisch, so daß diese Versuche nicht als Modell gelten können.

Tetanische Reizung eines peripheren Nerven führt auf spinaler Ebene infolge positiver Erregbarkeitsänderungen der synaptischen Endknöpfe zu einer präsynaptischen Facilitation eines Reflexpotentials. Die bei A-Patienten mit Areflexie registrierte posttetanische Potenzierung der H-Reflexe ist somit Ausdruck präsynaptischer Facilitation. Sie beweist eine normale synaptische Übertragung der Ia-Afferenzen auf die Alpha-motoneurone und schließt eine Störung der Synapsen bzw. eine Insuffizienz ihres Transmitters weitgehend aus, was Hoffmann u. Jung 1937 [20] als Ursache des Adie-Symptomenkomplexes angenommen hatten. Bei Gesunden entsprach die Facilitationsrate der H-Amplituden mit 75% des unfacilitierten Ausgangswertes den Daten von Corrie u. Hardin [7]. Eine posttetanische Abnahme der M-Amplitude, wie sie 1957 Hughes u. Morrell [25] als Folge einer Milchsäureanreicherung im Muskel beschrieben, haben wir weder bei Kontrollpersonen noch bei A-Patienten mit Areflexie beobachtet. Die 1962 von Hagbarth [15] nach posttetanischer Potenzierung beobachtete Vergrößerung der H-Amplitude von mehr als 100% des Ausgangswertes wurde von uns nicht erreicht. Der größere Facilitationseffekt Hagbarths ist auf dessen stärkere Tetanisierung am peripheren Nerven zurückzuführen. Wegen der geringen Schmerhaftigkeit verwendeten wir jedoch zur tetanischen Reizung nur Frequenzen von 250/sec.

Mayer u. Mawdsley [37] postulierten 1965, daß der H-Reflex nicht ausschließlich monosynaptisch verläuft, sondern auch über polysynaptische Verbindungen mit den Motoneuronen des Rückenmarks verschaltet ist. Wegen der möglichen polysynaptischen spinalen Vermischung der Ia-Fasern schließt deshalb die posttetanische Potenzierung eines H-Reflexes eine Störung an den motosensiblen Synapsen nicht sicher aus, da der Tetanus auch über polysynaptische Verbindungen an den Vorderhornzellen wirken kann. Wir nehmen jedoch an, daß die von Mayer u. Mawdsley beschriebenen polysynaptischen Verschaltungen der Ia-Afferenz über spinale Interneurone für die Reflexfacilitation quantitativ eine untergeordnete bzw. nicht meßbare Rolle spielen und daß deshalb eine posttetanische Amplitudenzunahme des H-Potentials zumindest partiell auf eine intakte Ia-Synapsenfunktion schließen läßt.

Mit *intranervaler Nadelreizung* in der Kniekehle lösten wir im M. flexor hallucis brevis eine F-Welle aus. Die F-Wellen der A-Patienten mit und ohne Areflexie unterschieden sich nicht von denen der Gesunden, waren also vom Reflexstatus unabhängig. Die Reizschwellen für die F-Poten-

tiale lagen regelmäßig höher als die Schwellenwerte der H-Reflexe, was bereits Magladery u. McDougal [34] als eine ihrer Kriterien beobachteten. Die hohe Reizschwelle kann somit zur Differenzierung der F-Welle gegenüber einem H-Reflex benutzt werden, wie Mayer u. Feldman 1963 [36] beschrieben.

Während ansteigende Reizstärken infolge der unterschiedlichen Reizschwellen und Leitungsgeschwindigkeiten von motosensiblen und motorischen Fasern mit daraus resultierender Impulsverzögerung bzw. Kollision ortho- und antidromer Nervenpotentiale im motorischen Neuriten die H-Potentiale des M. soleus auslöschten, wurden, wie simultane Registrierung ergab, die F-Potentiale in den Plantarmuskeln auch bei maximaler Reizintensität nicht unterdrückt. Das bedeutet, daß der vom H-Reflex bekannte Mechanismus der Impulsaufhebung durch Interferenz und/oder Hineinlaufen in die gegenseitigen Refraktärphasen für die F-Welle nicht zutreffen kann. Magladery u. McDougal [34] beschrieben deshalb 1950 die F-Welle als einen Reflex, dessen afferenter Bogen aus Fasern mit höherer Reizschwelle und langsamerer Geschwindigkeit bestehe als die Neuriten des efferenten Anteils. Die Polyphasie der F-Welle ist, wie 1965 Gassel u. Wiesendanger [13] an Katzen und 1966 McLeod u. Wray [40] an Affen bewiesen, eines ihrer typischen Kriterien und nicht wie die Polyphasie des H-Reflexes bei A-Patienten mit Areflexie syndromspezifisch. Eine am Beginn des F-Potentials häufig registrierte biphasische Auslenkung mit höherer Amplitude möchten wir nicht als rudimentären H-Reflex ansprechen, wie dies 1962 Hagbarth [15] bei einem ähnlichen Phänomen an der Hand interpretierte. Die Latenz dieser biphasischen Auslenkung schwankte bei jeder einzelnen Versuchsperson regelmäßig um mindestens 2 msec und war damit zu inkonstant, um als monosynaptischer H-Reflex toleriert zu werden. Rechnerisch ließ sich weder eine gesetzmäßige Abhängigkeit des biphasischen Beginns der F-Welle von der Reizgröße oder -folge noch eine gesetzmäßige zeitliche Zuordnung der verschiedenen Phasen des F-Potentials untereinander ermitteln. Die Tatsache, daß die F-Welle sowohl bei Gesunden als auch bei A-Patienten unabhängig vom jeweiligen Reflexstatus gleiche Meßwerte und Formen aufweist, spricht für die Intaktheit des zu ihrem Auslösung benutzten Faserspektrums, also definitionsgemäß für die Intaktheit der Nervenfasern der Gruppe I_b bis III, und für eine regelrechte synaptische Übertragung der Impulse.

Im Unterschied zum H-Reflex wird die F-Welle nicht einheitlich erklärt: 1956 fanden Dawson u. Merton [8], daß die zentripetale Geschwindigkeit der F-Welle gleichschnell wie die des motorischen Neuriten war und erklärten in Analogie der Katzenversuche von Renshaw 1941 [41] das Potential als rückläufige Entladung vereinzelt feuernernd Motoneurone infolge antidromer Erregung. Gassel u. Wiesendanger [13] leiteten 1965 aus dem Hinterbein der Katze ein Potential mit 3 Komponenten ab: 1. mit einer Rückschlagwelle der Motoneurone im Sinne Renshaws, 2. mit einem monosynaptischen Eigenreflex im Sinne Hoffmanns und 3. mit einer polysynaptischen Reflexantwort im Sinne Magladerys. Wir halten die F-Welle des Menschen für eine polysynaptische Reflexantwort im Sinne Magladery u. McDougal [34]. Die inkonstante Latenz und die Polyphasie des F-Potentials lassen sich durch polysynaptische Verschaltung der Afferenzen mit Interneuronen im Rückenmark interpretieren. Auch Ludin [33] erklärte die erheblichen individuellen Unterschiede der F-Welle mit der jeweiligen Verschiedenheit spinaler Schaltmechanismen. Eine Interpretation der F-Welle ausschließlich als Rückschlagwelle der Motoneurone nach antidromer Erregung ist wegen der inkonstanten Latenz nicht wahrscheinlich [29].

Die durch einen mechanisch ausgelösten Achillessehnenreflex induzierte *silent period* der tonisch innervierten Wadenmuskeln war bei A-Patienten mit Areflexie im Vergleich mit den Werten des gesunden Beines und mit denen der Kontrollgruppe weniger deutlich ausgeprägt und signifikant verkürzt (Tab.3). Während bei Gesunden die durch mechanische Spindeldehnung induzierte reflektorische Muskelzuckung das parallel geschaltete Spindel-Afferenz-System entspannt, es also zu einem Sistieren motosensibler Impulse und damit zur *silent period* kommt, bis die Empfindlichkeit der Spindeln über das gamma-motorische System nachreguliert wird, muß bei A-Patienten mit Areflexie allein der Hammerschlag, also die mechanische Dehnung des Muskels mit konsekutiver, infolge der Eigenelastizität induzierter „Muskelzuckung“ mit entsprechender Entdehnung der Muskelspindeln für die Auslösung der *silent period* verantwortlich gemacht werden. Je stärker bei einem A-Patienten die durch Hammerschlag hervorgerufene Sehnenauslenkung bzw. Dehnung eines reflexlosen Muskels war, desto deutlicher war auch der Beginn der *silent period* ausgeprägt. Im Unterschied zu Gesunden war bei A-Patienten mit Areflexie der Anfang der *silent period* durch ein langsames Abnehmen der Willkürinnervation gekennzeichnet. Da bei Areflexie definitionsgemäß keine reflektorische Muskelkontraktion erfolgt, werden die sekundären Spindelendigungen auch nicht durch die Gamma-Motoneurone nachgestellt; das Ende der *silent period* war deshalb durch ein langsames Wiedereinsetzen der Muskelaktivität gekennzeichnet.

Die *silent period* tonisch innervierter Wadenmuskeln war bei elektrischer Reizung dagegen unabhängig vom Reflexstatus, also auch bei A-Patienten mit Areflexie wie bei Gesunden normal auszulösen. Die Tatsache, daß sich die Dauer der *silent period* bzw. das Wiedereinsetzen der Muskelinnervation bei A-Patienten mit Areflexie gegenüber der Normoreflexie Gesunder nicht unterscheidet, setzt ein intaktes Gamma-System voraus, wie Schaumberg u. Herrman 1965 [44] sowie Higgins u. Mitarb. 1967 [19] nachwiesen: über die Gamma-Schleife werden die während der Muskelkontraktion entdehnten Spindelorange in ihrer Empfindlichkeit nachgestellt, so daß ihrerseits die primären Endigungen der Ia-Fasern wieder erregbar bzw. erregt werden und motosensible Impulse zentripetal leiten. Hufschmidt [23] und Granit [14] führten aus, daß die *silent period* durch interneuronale Hemmung der Alphamotoneurone infolge elektrischer Reizung bzw. Erregung der Ib-Afferenz zustande komme; diese Interpretation der *silent period* ist jedoch ebenso wie die, daß es sich dabei um eine Renshaw-Hemmung nach größeren Entladungen von Vorderhornzellen handele, nur partiell zutreffend, wie Alston u. Mitarb. [4] bewiesen. Nach unseren Untersuchungen ist die *silent period* als komplexer Vorgang infolge Fortfall sowohl bahnender Ia-Afferenzen als auch erregungshemmender Ib-Afferenzen zu verstehen.

Eine mögliche neurophysiologische Hypothese für die Reflexstörung des Adie-Syndroms ist die, daß die bei einem A-Patienten erstmalig 1970 von Harriman u. Garland [18] histologisch nachgewiesene *rückenmarksnahe segmentale und partielle Degeneration von Neuronen und Ia-Fasern* eine ebenfalls segmentale und partielle Leitungsverzögerung der Ia-Afferenz zwischen Hinterwurzel und Motoneuron im Rückenmark bedingt. Die mechanische Reizung der Muskelspindeln, der Hammerschlag auf die Ansatzsehne des betroffenen Muskels, reicht für einen Reflexerfolg nicht mehr aus; entsprechend hohe elektrische Reize führen dagegen noch zu einer Reflexantwort. Durch die selektive Demyelinisierung der Ia-Fasern kommt es dabei zu einer Impulsdesynchronisierung mit polysynaptischem H-Reflex. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß die von Harriman u. Garland [18] beschriebene Neuronen- und Faserdegeneration vor allem in dem von den Oligodendrogliazellen myelinisierten Abschnitt des Rückenmarkes liegen. Cameron [6] sowie Harriman u. Garland [18] haben eine ähnliche Faserdegeneration im Ganglion ciliare beobachtet und als Ursache der Pupillotonie beim Adie-Syndrom angesehen. Diese Befunde können nachträglich die bereits 1932 von Adie [1, 2] geäußerte Ansicht bestätigen, daß es sich bei dem nach ihm benannten Syndrom um eine Sonderform einer degenerativen Systemkrankheit handelt.

Literatur

1. Adie, W. J.: Complete and incomplete forms of the benign disorder characterized by tonic pupils and absent tendon reflexes. *Brit. J. Ophthal.* **16**, 449–461 (1932).
2. — Tonic pupils and absent tendon reflexes: a benign disorder sui generis, its complete and incomplete forms. *Brain* **55**, 98–113 (1932).
3. Adler, F. H., Scheie, H. G.: The sites of the disturbance in tonic pupils. *Trans. Amer. ophthal. Soc.* **38**, 183–192 (1940).
4. Alston, W., Angel, R. W., Fink, E. S., Hofmann, W. W.: Motor activity following the silent period in human muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **190**, 189–202 (1967).
5. Brunnenschweiler, H.: Differentialdiagnose der Pupillotonie unter besonderer Berücksichtigung des Meholyltestes. *Confin. neurol. (Basel)* **14**, 50–64 (1954).
6. Cameron, M. E.: Lesions of the ciliary ganglion as a cause of Argyll-Robertson and Adie pupils. *Brit. J. Ophthal.* **43**, 471–478 (1959).
7. Corrie, W. St., Hardin, W. B.: Posttetanic potentiation of the H-reflex in normal man (Quantitative study). *Arch. Neurol. (Chic.)* **11**, 317–323 (1964).
8. Dawson, G. D., Merton, P. A.: “Recurrent” discharges from motoneurones. XX. *Inter. Congr. Physiol., Brussels, Abstr. Comm.*, 221–222 (1956).
9. Dödt, E., Gohl, D.: Ein Fall fehlender Sehnenreflexe bei einem gesunden Menschen und seine neurophysiologische Untersuchung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **168**, 30–34 (1952).
10. Eccles, J. C.: Long-loop reflexes from the spinal cord to the brain stem and cerebellum. *Atti Acad. med. lombarda* **21**, 158–176 (1966).

11. Gassel, M. M.: A critical review of evidence concerning long-loop reflexes excited by muscle afferents in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **33**, 358—362 (1970).
12. — Diamantopoulos, E.: The effect of procaine nerve block on neuromuscular reflex regulation in man. *Brain* **87**, 729—734 (1964).
13. — Wiesendanger, M.: Recurrent and reflex discharges in plantar muscles of the cat. *Acta physiol. scand.* **65**, 138—142 (1965).
14. Granit, R.: Reflex self regulation on the muscle contraction and autogenic inhibition. *J. Neurophysiol.* **13**, 351—372 (1950).
15. Hagbarth, K. E.: Post-tetanic potentiation of myotatic reflexes in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **25**, 1—10 (1962).
16. — Vallbo, Å.: Single unit recordings from muscle nerves in human subjects. *Acta physiol. scand.* **76**, 321—334 (1969).
17. Hardin, W. B., Gay, A. J.: The phenomena of benign areflexia: Review of the Holmes-Adie-Syndrome with case report and study of the Achilles reflex. *Neurology (Minneapolis)* **15**, 613—621 (1965).
18. Harriman, D. G. F., Garland, H.: The pathology of Adie's syndrome. *Brain* **91**, 405—422 (1970).
19. Higgins, D. C., Lieberman, J. S.: The muscle silent period: variability in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **24**, 176—182 (1967).
20. Hoffmann, P., Jung, R.: erwähnt in: Diskussion über den Adieschen Symptomenkomplex. *Schweiz. med. Wschr.* **67**, 566—567 (1937).
21. Holmes, G.: Partial iridoplegia with symptoms of other diseases of the nervous system. *Trans. ophthal. Soc. U. K.* **51**, 209—228 (1931).
22. Horvat, J.: The relation between the Adie Syndrome and the myopathies. (Kroat.) *Med. Arhiv. (Sarajevo)* **10**, 29—37 (1956).
23. Hufschmidt, H. J.: Wird die silent period nach direkter Muskelreizung durch die Golgi-Sehnenrezeptoren ausgelöst? *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 35—39 (1960).
24. — Schaltenbrand, G.: Elektromyographische Analyse der sog. Areflexien. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **179**, 252—266 (1959).
25. Hughes, J. R., Morrell, R. M.: Posttetanic changes in the human neuromuscular system. *J. appl. Physiol.* **11**, 51—57 (1957).
26. Jacobi, H. M., Krott, H. M., Poremba, M. B.: Recording of proprioceptive muscle afferents in man by various disorders of tendon reflex. *Electromyography* **10**, 71—81 (1970).
27. Kawamura, T.: The effect of the Jendrassik manoeuvre on the H-reflex. *J. Chiba Med. Soc.* **44**, 46—47 (1969).
28. Krott, H. M.: Die Elektromyographie der Lumbalmuskulatur bei radikulären Syndromen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **194**, 280—295 (1968).
29. — Jacobi, H. M., Busse, M. J.: H-Reflex und F-Welle im M. soleus des Menschen. *Z. Neurol.* **199**, 332—343 (1971).
30. Leathart, P. W. P.: The tonic pupil syndrome. *Brit. J. Ophthal.* **26**, 60—64 (1942).
31. Levy, R.: A study of some abnormalities of the monosynaptic reflex arc in man. Ph. D. Thesis, Edinburgh University 1961.
32. — The tendon reflexes in the Holmes-Adie-Syndrome. *Neurology (Minneapolis)* **17**, 1213—1216 (1967).
33. Ludin, P.: Elektromyographische Untersuchungen über die funktionelle Gliederung motorischer Einheiten. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **8**, 429—444 (1961).

34. Magladery, J. W., McDougal, D. B.: Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. I. Identification of certain reflexes in the electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibres. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.* **86**, 255–290 (1950).
35. Markus, C.: Two cases of partial iridoplegia with peculiar pupil phenomenon, in a boy aged 12, and in woman aged 32. (*Neurol. Soc. U. Kingdom, March 29.*) *Brain* **29**, 293–294 (1906).
36. Mayer, R. F., Feldman, R. G.: Observation on the nature of the F-wave in man. *Neurology (Minneapolis)* **17**, 147–156 (1967).
37. Mawdsley, C.: Studies in man and cat of the significance of the H-wave. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 201–211 (1965).
38. McComas, A. J., Payan, J.: Motoneurone excitability in the Holmes-Adie-syndrome. In: *Control and innervation of skeletal muscle*, pp. 182–193. Dundee, Scotland: D. C. Thomson & Co., Ltd. 1966.
39. McDonald, W. I.: The effects of experimental demyelination on conduction in peripheral nerve: a histological and electrophysiological study. *Brain* **86**, 501–524 (1963).
40. McLeod, J. G., Wray, S. H.: An experimental study of the F-wave in the baboon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **29**, 196–200 (1966).
41. Renshaw, B.: Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighbouring motoneurons. *J. Neurophysiol.* **4**, 167–183 (1941).
42. Rossner, M., Lange, E.: Beitrag zur Klinik und Ätiologie des Adie-Syndroms. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **37**, 285–304 (1969).
43. Ruttner, F.: Die tonische Pupillenreaktion; klinische und anatomische Untersuchungen. *Mschhr. Psychiat. Neurol.* **114**, 225–230 (1947).
44. Schaumberg, H., Herman, R.: The silent period of the gastrocnemius and soleus muscles. *Bull. Amer. Electromyogr. Electrodiag.* **12**, 13 (1965).
45. Shimamura, M., Mori, S., Matsushima, S., Fujimori, B.: On the spinobulbo-spinal reflex in dogs, monkeys and man. *Jap. J. Physiol.* **14**, 411–421 (1964).
46. Taborikova, H., Provini, L., Decandia, M.: Evidence that muscle stretch evokes long-loop reflexes from higher centres. *Brain. Res.* **2**, 192–194 (1965).
47. Weill, G., Reys, L.: Sur la pupillotonie. Contribution à l'étude de sa pathogénèse. A propos un cas de réaction tonique d'une pupille à la convergence et parésie de l'accommodation avec aréflexie à la lumière chez un sujet atteint de crises tetaniformes et d'aréflexie des membres inférieurs. *Rev. Oto-neuro-ophtal.* **4**, 433–441 (1926).

Priv.-Doz. Dr. med. Hugo M. Krott
Dr. med. Hans M. Jacobi
Neurologische Klinik der Universität Ulm
D-7959 Dietenbronn
Deutschland