

Somatosensible Leistungsmessungen bei neurologischen Systemerkrankungen*

Neurale Muskelatrophien und spinocerebelläre Ataxien

Manfred Sauer

Kinderklinik (Prof. Dr. W. Künzer) und EMG-Labor (Prof. Dr. E. Schenck),
Psychiatrische Klinik, Universität Freiburg, Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland

Investigations of Peripheral and Central Somatosensory Pathways in Peroneal Muscular Atrophy and Friedreich's Heredoataxia

Summary. Twenty-eight patients with peroneal muscular atrophy (PMA) have been investigated. Eighteen of them were affected by the Charcot-Marie-Tooth disease and three by Dejerine-Sottas disease. In these 21 cases the nerve conduction velocity (NCV) was decreased.

Four patients presented the neuronal type of PMA, two cases showed sensory neuropathy of the neuronal type with ophthalmoplegia, and one case, PMA with ataxia, i.e., a myopathic ataxia. In the neuronal type of PMA, including both cases with ophthalmoplegia, the amplitudes of the sensory nerve action potentials were decreased, and the NCV was normal to slightly subnormal. In myopathic ataxia NCV was decreased. In all cases with reduced NCV, the latencies of the spinal-evoked potentials (spinEP) and somatosensory-evoked potentials (ssEP) were prolonged. In the neuronal type of PMA, these latencies were normal.

The central latencies (from thoracic and cervical level) were normal in all 28 patients with PMA of different types.

Seventeen patients with Friedreich's heredoataxia have been investigated. In all except two cases, NCV was normal. The sensory nerve-action potentials markedly decreased or disappeared in all cases. The peripheral neurographic picture, accordingly, corresponds to that of patients with the neuronal type of PMA. The latencies of spinEP were normal. All patients with Friedreich's heredoataxia, however, showed prolonged latencies of ssEP. Calculating the central latencies as the difference between ssEP and spinEP latencies (cervical and thoracic) confirms that this is due to a slowing of the conduction velocity via the spinobulbar tracts.

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft über Sonderforschungsbereich Hirnforschung und Sinnesphysiologie (SFB 70)

Sonderdruckanforderungen an: Dr. Manfred Sauer, Universitäts-Kinderklinik, Mathildenstraße 1, D-7800 Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland

Key words: Nerve conduction velocity – Somatosensory nerve action potentials – Spinal evoked potentials – Cortical evoked potentials – Peroneal muscular atrophy – Neuronal muscular atrophy – Friedreich's heredoataxia.

Zusammenfassung. 28 Patienten mit neuraler Muskelatrophie (NMA) wurden untersucht. Davon hatten 18 Patienten eine vom Typ Charcot-Marie-Tooth, 3 Patienten eine vom Typ Dejerine-Sottas. Bei diesen 21 Fällen war die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) vermindert. Bei 4 Patienten lag die neuronale Form der NMA vor. In 2 Fällen bestand eine Neuropathie vom axonalen Typ mit Ophthalmoplegie; in einem Fall eine NMA mit Ataxie, eine sog. myatrophische Ataxie. Bei den Fällen mit neuronaler Form der NMA einschließlich der beiden Fälle mit Ophthalmoplegie waren die Amplituden der sensiblen Nervenaktionspotentiale (NAP) vermindert, die NLG normal bis leicht subnormal. Bei myatrophischer Ataxie war die NLG vermindert.

In allen Fällen mit herabgesetzter NLG fanden sich Verlängerungen der Latenzen der spinalen Evoked Potentials (spinEP) und somatosensiblen Evoked Potentials (ssEP). Bei axonaler NMA waren diese Latenzen normal. Die zentralen Leitungsverhältnisse — zentrale Latenzzeiten von thorakal und cervical nach cortical — waren in allen untersuchten 28 Fällen bei Patienten mit NMA der verschiedenen Formen normal.

17 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung wurden untersucht. Bis auf 2 Fälle hatten sie normale NLG. Die sensiblen NAP waren in allen Fällen stark herabgesetzt oder aufgehoben. Das periphere neurographische Bild entspricht demnach dem der Patienten mit neuronaler Form der NMA. Die Latenzen der spinEP waren normal. Alle Patienten mit Friedreichscher Ataxie zeigten aber verlängerte Latenzen der ssEP. Nach Bestimmung der zentralen Latenzzeiten — als Differenz der Latenzen der ssEP und spinEP cervical und thoracal — beruht dies auf einer Herabsetzung der Erregungsleitung zentral zwischen thorakal bzw. cervical und cortical, und damit auf einer Verlangsamung der Erregungsleitung über die Tractus spino-bulbares.

Schlüsselwörter: Nervenleitgeschwindigkeit – Somatosensible Nervenaktionspotentiale – Spinale Evoked Potentials – Corticale Evoked Potentials – Neurale Muskelatrophie – Axonale Muskelatrophie – Friedreich-Ataxie.

Einleitung

Über die Leitungsstörungen im peripheren Nerven bei den verschiedenen Neuropathien und bei spinocerebellären Heredoataxien ist schon vieles bekannt.

Elektroneurographisch findet sich bei den demyelinisierenden Neuropathien eine Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit, eine Verkleinerung und zeitliche Dispersion der Nervenaktionspotentiale (wie z. B. bei hypertrophischer neuraler Muskelatrophie vom Typ Charcot-Marie-Tooth oder vom Typ Dejerine Sottas), bei den axonalen Neuropathien eine normale oder subnormale Nervenleitgeschwindigkeit, eine deutliche Verkleinerung der Amplitude des Nervenaktionspotentiales (Dyck, 1975; Buchthal und Behse, 1977, 1978; Behse und Buchthal, 1977) und bei der Friedreichschen Ataxie eine Verkleinerung des Nervenaktionspotentiales (Dyck und Lambert, 1968b; Kerschensteiner und Schenck, 1969) bei normaler bzw. subnormaler Nerven-

leitgeschwindigkeit. Diese Befunde beruhen auf Leitungsverlangsamung und teilweiser Blockade infolge Markscheidendegeneration bei den demyelinisierenden Neuropathien (Kaeser, 1975b), auf Untergang der dicksten bemerkten Axone bei den axonalen Neuropathien (Dyck und Lambert, 1968) und ebenfalls auf einer Degeneration der dicksten markhaltigen sensiblen Fasern bei der Friedreichschen Ataxie (Dyck et al., 1971).

Dagegen wissen wir aber vergleichsweise noch wenig über die Leitungsverhältnisse im *zentralen* Nervensystem bei diesen Krankheiten.

Zur Untersuchung der zentralen afferenten Leitung bietet sich die Registrierung der somatosensiblen (ssEP) und spinalen (spinEP) evozierten Potentiale an. Die frühe Komponente der ssEP — die Welle 1 nach Namerow (1968) und Broughton (1969), N1 nach Desmedt et al. (1973a) oder N20 (da ihre Peak-Latenz um 20 ms beträgt) nach Goff et al. (1977) — gibt die Ankunft der Erregung am Cortex wieder.

Wie an anderer Stelle ausführlich diskutiert (Desmedt et al., 1976; Sauer und Schenck, 1977a; Hume und Cant, 1978), sind die sogenannte N-13-Komponente (Jones, 1977; Jones und Small, 1978) des spinEP und die N-20-Komponente des ssEP für Latenzmessungen geeignet. Für beide erfolgt die Leitung vorwiegend über den Tractus spino-bulbaris.

Durch simultane Registrierung der peripheren Nervenaktionspotentiale, der spinEP und ssEP nach Reizung der Nn. medianus und tibialis am Hand- und Fußgelenk lassen sich demnach die somatosensiblen Leitungsverhältnisse differenzieren. Eine vorläufige Mitteilung dieser Untersuchungen erfolgte auf dem 9. Int. Congress EEG and clin. Neurophysiology in Amsterdam, Sept. 77 (Sauer et al., 1977b).

Patientengut

Untersucht wurden 28 Patienten mit neuraler Muskelatrophie. Klinisch und elektroneurographisch konnten 18 Patienten der neuralen hypertrofischen Muskelatrophie vom Typ Charcot-Marie-Tooth (C-M-T) zugeordnet werden, 4 Patienten der axonalen oder neuronalen Form der neuralen Muskelatrophie und 3 Patienten der hypertrofischen neuralen Muskelatrophie vom Typ Dejerine-Sottas (D-S), 2 Schwestern mit Neuropathie vom axonalen Typ wurden mit einbezogen. Eine von beiden wies zusätzlich eine progrediente Ophthalmoplegie auf. Bei einem Patienten wurde aufgrund des klinischen und elektroneurographischen Bildes die Diagnose einer sog. myatrophischen Ataxie gestellt. Weiter wurden 17 Patienten mit den klinischen und elektroneurographischen Zeichen der Friedreichschen Ataxie auf ihre zentralen Leitungsverhältnisse hin untersucht.

Methodik

Die elektrische Reizung des N. medianus am Handgelenk und des N. tibialis am Fußgelenk erfolgte mit Rechteck-Impulsen von 0,2 ms Dauer. Reizung bipolar mit Hautelektroden in 2–3 cm Abstand, Kathode proximal. Die Reizstärke am Handgelenk lag im Bereich der motorischen Schwelle, die Reizung am Fußgelenk führte zu einer schwachen bis mäßiggradigen Plantarflexionszuckung der Zehen. Es wurden 200–800 Reize pro Registrierung appliziert.

Die Ableitung erfolgte mit Hautelektroden: 1. der Nervenaktionspotentiale (NAP) von den entsprechenden Nerven in der Ellbeuge und der Kniekehle, bipolar mit einem Elektrodenabstand von 3–4 cm; 2. der spinalen Evoked Potentials (spinEP) thorakal: von der Haut in der Mittellinie der Wirbelsäule zwischen den Brustwirbeldornfortsätzen 10/11 oder 9/10, gelegent-

lich auch 11/12 bipolar mit einem Elektrodenabstand von 4–5 cm; und cervical: zwischen den Halswirbeldornfortsätzen 5/6 oder 4/5, meistens unipolar gegen das zum Reiz gleichseitige Ohrläppchen bzw. auch Mastoid; 3. der kontralateralen primären corticalen Evoked Potentials (ssEP) am Kopf von einem Punkt 6–7 cm lateral der Sagittallinie, der auf der kürzesten Strecke zwischen einem Punkt 1 cm hinter der Mitte zwischen Nasion und Inion und dem Tragus liegt („Handfeld“), und von einem Punkt 1–2 cm lateral der Sagittallinie („Fußfeld“) jeweils bipolar gegen eine 4–5 cm weiter frontal gelegene Elektrode.

Die Registrierung der EP erfolgte nach Verstärkung, Digitalisierung und Summierung (CAT 400 C) 2- oder 4kanälig durch fotografische Aufzeichnung oder mittels XY-Schreiber. Ein Teil der Ableitungen wurde zuerst auf Magnetband gespeichert (Bell & Howell) registriert. Die Analysenzzeit betrug gewöhnlich 62,5 bzw. 125 ms, seltener 31,25 oder 250 ms pro 100 oder 200 Adressen. Bandbreite betrug 4–1000 Hz für die spinEP; 0,6–1000 Hz für die ssEP.

Auswertung

Die Ergebnisse von mindestens 2, meist aber mehreren Registrierungen wurden entweder zeichnerisch vom Polaroidbild oder mit dem XY-Schreiber übereinander kopiert, um so sicher reproduzierbare Phänomene zu erfassen. Außerdem konnten die auf Band gespeicherten Reizserien summiert werden unter Variation der Zahl der Duschgänge und der Analysezeit.

Gemessen wurden die Amplituden der EP von Spitze zu Spitze sowie folgende Latenzzeiten: 1. bei den NAP die Latenzzeit des ersten positiven Gipfels, 2. bei den spinEP die Latenzzeit des Beginns der großen negativen Welle, 3. bei den ssEP die Latenzzeit des ersten negativen Gipfels (Welle 1 nach Namerow, 1968; Broughton, 1969 und Desmedt et al., 1973a etc.) oder — wenn dieser fehlte, was sowohl bei Reizung vom Fuß als auch bei den meisten Patienten mit Neuropathie der Fall war, die Latenzzeit des Beginns der ersten positiven Welle (Welle 2 nach Broughton und Namerow).

Klinische Befunde

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Patientengruppen, den Altersbereich bei der Erstuntersuchung, die Anzahl und Geschlechtsverteilung der Patienten sowie die Zahl der hereditären Fälle. Bei 19 der insgesamt 28 Fälle mit neuraler Muskelatrophie bestand eine Heredität, und zwar in 13 Fällen, die der hypertrophischen Form nach Charcot-Marie-Tooth (C-M-T) zugerechnet werden konnten. Bei 2 der 5 sporadischen Fälle mit Charcot-Marie-Tooth (C-M-T) konnte die Diagnose histologisch am N. suralis gesichert werden. In den anderen Fällen ohne sichere familiäre Belastung wiesen die ausgeprägten Hohlfüße auf einen Beginn der Neuropathie in der frühesten Kindheit hin (Thomas, 1975).

Vorherrschende klinische Symptome waren in allen Fällen Atrophien der Fuß- und Zehenheber und der kleinen Handmuskeln; ferner Reflexabschwächung bis Areflexie der ASR, weniger deutlich der PSR. Die Armeigenreflexe waren weniger abgeschwächt. *Hohlfüße* wurden in 17 Fällen gefunden, bei 5 Fällen war der Hohlfuß neben der Areflexie und diskreten distalen Myatrophien das vorrangige Symptom. In 17 Fällen bestanden neben den klinisch deutlichen motorischen Störungen auch Sensibilitätsausfälle, die bei 8 Patienten distal, meist strumpfförmig und dissoziert waren. Eine Pallanaesthesia fand sich insgesamt nur bei 5 Fällen, jedoch bei 10 Patienten eine mehr oder weniger starke Pallhypäesthesia. Eine Ataxie auch unter optischer Kontrolle wiesen 4 Patienten auf. Eine Kyphoskoliose hatten die 3 Patienten, die der hypertrophischen Neuropathie vom Typ D-S zugerechnet worden waren.

Die Zuordnung zur axonalen (neuronalen) Form der neuralen Muskelatrophie erfordert eine besondere Besprechung. Bei allen 4 Patienten lag klinisch das Bild einer neuralen Muskel-

Tabelle 1. Gesamtes Patientengut: Neurale Muskelatrophie (NMA) mit den verschiedenen Typen der „hereditary motor and sensory neuropathy“ (HMSN I-III nach Dyck, 1975), Neuropathie mit progredienter Ophthalmoplegie (NO), myatrophische Ataxie (MA), Friedreichsche Heredoataxie (FHA)

Diagnose	Alter	N	Geschlecht männl./wbl.	Familiär	Spora- disch
Neurale Muskelatrophie (total)	6-55	28	14	14	19
Davon:					
HMSN I	6-55	18	10	8	13
HMSN II	19-50	4	2	2	3
HMSN III	11-40	3	1	2	0
NO	14-21	2	0	2	0
MA	23	1	1	0	1
FHA	11-31	17	12	5	6
					11

atrophie ohne nachweisbare Verdickung des peripheren Nerven vor mit Hohlfuß, Areflexie, distalen Myopathien und mehr oder weniger stark ausgeprägten Sensibilitätsstörungen wie Pallhypäthesie in 3 Fällen sowie eine Oberflächendiskriminationsstörung bei einem Fall. Elektromyographisch fand sich ein typisches neurogenes Bild mit Spontanaktivität. Die Elektroneurographie zeigte normale bis subnormale maximale Leitgeschwindigkeiten. In allen Fällen waren aber vor allem die Amplituden der sensiblen NAP deutlich verkleinert und damit die Zuordnung zu einer chronischen peripheren Neuropathie möglich.

Auch die 3 Dejerine-Sottas-Patienten boten Besonderheiten. Gemeinsam war ihnen eine Areflexie an den Beinen, distale Myopathien, Hohlfußbildung und Kyphoskoliose sowie eine Verdickung der peripheren Nerven. In allen Fällen fand sich ein früher Beginn der Erkrankung in der Kindheit ohne sicheren Nachweis einer familiären Belastung. Auffällig war bei ihnen eine deutliche Gang- und Standataxie, die nicht alleine nur durch die Störung der Hinterstrangfunktion zu erklären war.

In den beiden Fällen einer *sensiblen Neuropathie* vom Typ der neuronalen Form, die 2 Schwestern betraf, bestanden klinisch von seiten der Erkrankung der peripheren Nerven keine Beschwerden. In beiden Fällen fanden sich eine Areflexie an den Armen und Beinen, eine Störung der epikritischen Sensibilität bis zum oberen Drittel des Unterschenkels und bei der älteren der beiden eine symmetrische allseitige Einschränkung der Augenbeweglichkeit mit Ptosis.

Bei dem Patienten mit sog. *myatrophischer Ataxie* waren in der Kindheit zunächst eine stato- und lokomotorische Entwicklungsverzögerung, eine Gangstörung mit Hohlfußbildung aufgefallen. In der näheren Verwandtschaft sind sowohl Konsanguinität wie auch mütterlicherseits Hohlfüße, Sehstörungen und Gangauffälligkeiten bekannt. Im Vordergrund des klinischen Bildes bei ihm standen die Zeichen einer cerebellären Ataxie, einer Pyramidenbahnschädigung, Hohlfüße, distale Myopathien sowie eine Hypo- bis Areflexie bei beidseits positivem Babinski. Weiter ließen sich nachweisen eine Pallhypäthesie und eine globale strumpfförmige Hypäthesie mit Betonung im Sinne einer dissozierten Empfindungsstörung an den Beinen. Außerdem fanden sich Dysplasiezeichen — hoher spitzer Gaumen, Gynäkomastie, Skoliose der Wirbelsäule und eine tapetoretinale Degeneration bei Retinopathia pigmentosa. Die differentialdiagnostisch in Frage kommenden Lipidstoffwechselstörungen konnten biochemisch ausgeschlossen werden, wie z. B. ein Refsum-Syndrom, ein Morbus Bassen-Kornzweig und eine amaurotische Idiotie (Carr, 1976).

Von den 17 Patienten mit *spinocerebellärer Ataxie* (Friedreich) ließ sich für 6 Patienten eine familiäre Belastung sichern. Dabei handelt es sich um die Angehörigen dreier Familien. Bei 10 Patienten waren weder eine familiäre Belastung noch Konsanguinität der Eltern eruierbar.

Außer der bei allen Patienten meist ausgeprägten spinocerebellären Ataxie des Standes und des Ganges war bei 15 Patienten eine Areflexie bzw. deutliche Hyporeflexie nachweisbar. Bei 13 Patienten bestand ein ausgeprägter Hohlfuß, in 4 Fällen eine Myatrophie der distalen kleinen Fußmuskeln. Blickrichtungsnystagmus oder Sakkadierung der Blickfolge als Ausdruck einer gestörten Optomotorik lag bei 4 Patienten vor und eine entsprechende Beeinträchtigung der Sprache bei 7 Patienten. Eine ausgeprägte Störung der Hinterstrangfunktion ließ sich klinisch bei 6 Fällen nachweisen. Eine Skoliose fand sich 8mal.

Die klinischen Befunde entsprechen denen, die von Geoffroy et al. (1976) im Rahmen einer kollaborativen Studie an 50 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung in Kanada als wesentlich herausgestellt worden sind.

Elektrophysiologische Befunde

Von allen Patienten lagen wenigstens eine Messung der Leitgeschwindigkeit peripherer Nerven am Arm bzw. am Bein vor und das zugehörige ssEP des kontralateralen Arm- oder Fußfeldes. Nur bei den am schwersten betroffenen Patienten konnten vom Fuß keine ssEP ausgelöst werden. Außerdem wurde in einigen Fällen die Tibialisreizung unterlassen.

In der Tabelle 2 finden sich die Mittelwerte und Standardabweichungen der Nervenleitgeschwindigkeiten für den sensiblen und motorischen Anteil der Nn. medianus und tibialis.

Bei allen 18 Patienten mit hypertrophischer neuraler Muskelatrophie vom Typ C-M-T war die Nervenleitgeschwindigkeit für alle Anteile des peripheren Nerven deutlich vermindert, die Amplituden des sensiblen oder gemischten NAP und der motorischen Summenpotentiale zeigten zwar durchweg ebenfalls eine Verkleinerung, diese war aber nicht so ausgeprägt wie in den Fällen mit neuronaler Form der neuralen Muskelatrophie, deren Nervenleitgeschwindigkeit im Normbereich lag. Wie bei C-M-T zeigten auch alle Patienten mit Neuropathie vom Typ D-S eine erhebliche Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit, z. T. noch stärker ausgeprägt.

Demgegenüber wiesen die beiden Patientinnen, die als sensible Neuropathie mit progredienter Ophthalmoplegie diagnostiziert wurden, elektroneurographisch den gleichen Befund auf wie die Fälle mit neuronaler Form der neuralen Muskelatrophie: normale bis subnormale NLG und pathologische Verkleinerung der sensiblen NAP.

Bei dem letzten Patienten mit Neuropathie und cerebellärer Ataxie konnte eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit an Armen und Beinen mit proximaler Betonung und eine mäßige Verkleinerung der Amplituden des sensiblen NAP nachgewiesen werden.

Bei 14 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung lagen die Nervenleitgeschwindigkeiten im Normbereich und nur bei 3 Patienten für den motorischen N. medianus knapp subnormal — bei Annahme einer unteren Grenze der NLG von 50 m/s (Kaeser, 1965). 2 Patienten zeigten eine NLG des motorischen N. tibialis knapp unter 36 m/s — unterer Grenzwert nach Kaeser (1975a) — bzw. um 40 m/s — Normbereich für das Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Alle Patienten mit Friedreichscher Erkrankung wiesen aber ausnahmslos eine eindeutige Reduktion der Amplituden der peripheren sensiblen NAP auf. Diese lagen um etwa 80% niedriger als normal.

Tabelle 2. Anzahl (*n*), Mittelwerte (*x*) und Standardabweichungen (*s*) der gemessenen Leitgeschwindigkeiten der sensiblen, gemischten oder motorischen Anteile der Nn. medianus und tibialis. Normwerte aus ^a Buchthal und Rosenfalck (1966), untere Grenzwerte ^b Kaeser (1965). (Legende der Abkürzungen der Diagnosen s. Tabelle 1)

Diagnose	<i>N</i>	Leitgeschwindigkeiten (m/s)					
		N. medianus			N. tibialis		
		sensibel	gemischt	motorisch	sensibel und gemischt	motorisch	
normal		55–65 ^a	62 ^a	49 ^b	43–53 ^a	36 ^b	
HMSN I	18	(<i>n</i> =9) <i>x</i> : 30,03 <i>s</i> : 14,92	(<i>n</i> =9) <i>x</i> : 36,89 <i>s</i> : 12,40	(<i>n</i> =11) <i>x</i> : 21,02 <i>s</i> : 11,73	(<i>n</i> =16) <i>x</i> : 31,21 <i>s</i> : 12,85	(<i>n</i> =10) <i>x</i> : 16,91 <i>s</i> : 9,41	
HMSN II	4	(<i>n</i> =3) <i>x</i> : 54,33 <i>s</i> : 12,06	(<i>n</i> =3) <i>x</i> : 56,33 <i>s</i> : 4,93	(<i>n</i> =3) <i>x</i> : 52,33 <i>s</i> : 6,79	—	(<i>n</i> =4) <i>x</i> : 44,75 <i>s</i> : 3,59	
HMSN III	3		(<i>n</i> =3) <i>x</i> : 21,20 <i>s</i> : 10,74	(<i>n</i> =1) <i>x</i> : 5,5 <i>s</i> : —	(<i>n</i> =1) <i>x</i> : 35 <i>s</i> : —	—	
NO	2	(<i>n</i> =2) <i>x</i> : 57,50 <i>s</i> : 0,71	—	(<i>n</i> =1) <i>x</i> : 69 <i>s</i> : —	(<i>n</i> =1) <i>x</i> : 42 <i>s</i> : —	(<i>n</i> =1) <i>x</i> : 49 <i>s</i> : —	
MA	1	31	—	—	23	—	
FHA	17	(<i>n</i> =7) <i>x</i> : 57,64 <i>s</i> : 7,36	(<i>n</i> =11) <i>x</i> : 59,47 <i>s</i> : 4,59	(<i>n</i> =13) <i>x</i> : 55,27 <i>s</i> : 6,04	(<i>n</i> =8) <i>x</i> : 53,63 <i>s</i> : 6,95	(<i>n</i> =10) <i>x</i> : 48,65 <i>s</i> : 9,06	

Spinale Evoked Potentials (spinEP) konnten bei 11 Patienten mit den verschiedenen Formen einer peripheren Neuropathie cervical nach Reizung des N. medianus, bei 8 Patienten thorakal nach Reizung des N. tibialis und bei einem Patienten auch cervical nach Reizung des N. tibialis registriert werden.

In der Gruppe der Friedreichschen Erkrankung lagen 8 Registrierungen des cervicalen spinEP nach Medianusreizung, 8 Registrierungen des thorakalen spinEP nach Tibialisreizung und 2 Registrierungen des cervicalen spinEP nach Tibialisreizung vor.

Bei den Neuropathien mit verminderter NLG sind die Latenzen der spinEP sowohl nach Reizung des N. medianus als auch des N. tibialis verlängert, bei der neuronalen Form der neuralen Muskelatrophie, bei den beiden Fällen einer Neuropathie mit Ophthalmoplegie und bei den Patienten mit Friedreichscher Erkrankung dagegen im Normbereich bzw. gering darüber entsprechend der

Tabelle 3. Anzahl (*n*) und Mittelwerte der Latenzen der spinEP. Normwerte aus Sauer und Schenck (1977 a)

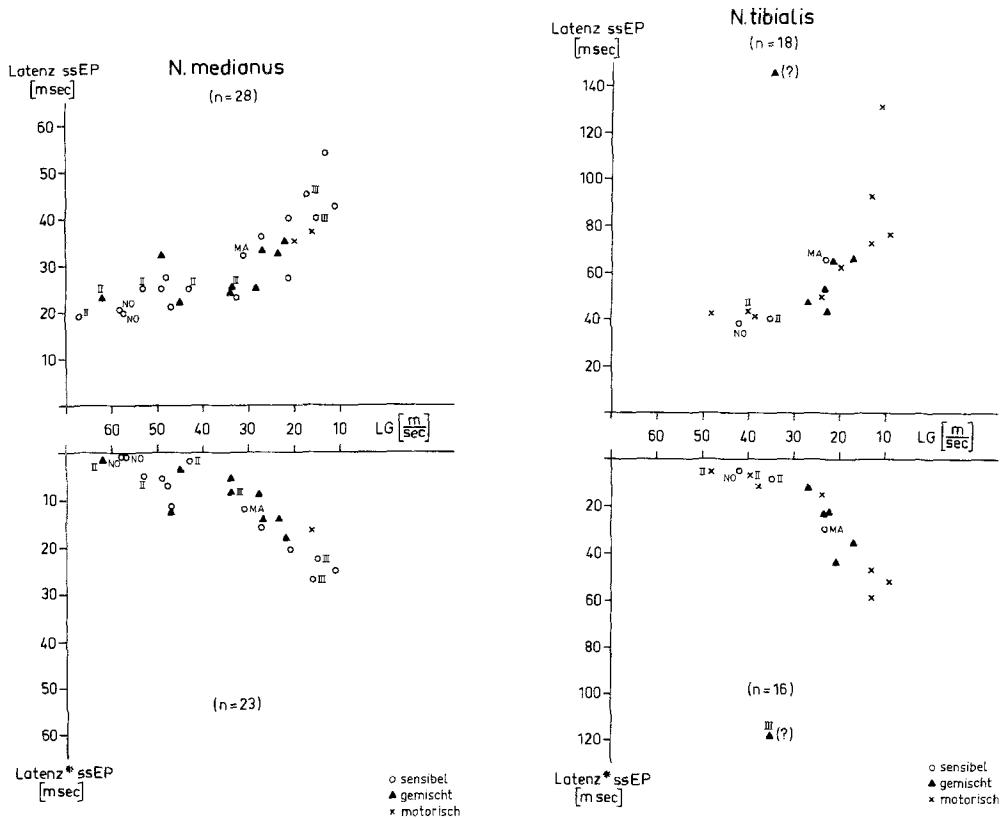
Diagnose	<i>N</i>	Latenzen der spinEP (ms)		
		Hand cerv.	Fuß cerv.	Fuß thor.
normal		6,0–10,5	15,3–20,5	11,9–18,3
HMSN I	18	(<i>n</i> = 6) 20,87	(<i>n</i> = 1) 57,00	(<i>n</i> = 5) 43,3
HMSN II	4	(<i>n</i> = 1) 14,6	—	(<i>n</i> = 1) 24,1
HMSN III	3	(<i>n</i> = 1) 16,1	—	—
NO	2	(<i>n</i> = 2) 11,35	—	(<i>n</i> = 1) 25,6
MA	1	(<i>n</i> = 1) 23,6	—	(<i>n</i> = 1) 52,00
FHA	17	(<i>n</i> = 8) 11,21	(<i>n</i> = 2) 29,75	(<i>n</i> = 8) 20,8

Diagnose	<i>N</i>	Latenzen der ssEP (ms)	
		Handfeld	Fußfeld
normal		14,8–19,3	25,1–30,7
HMSN I	18	(<i>n</i> = 18) 31,74	(<i>n</i> = 14) 75,21
HMSN II	4	(<i>n</i> = 4) 22,98	(<i>n</i> = 3) 42,17
HMSN III	3	(<i>n</i> = 3) 36,93	(<i>n</i> = 2) ^a 50,20 146,00
NO	2	(<i>n</i> = 2) 20,45	(<i>n</i> = 1) 38,00
MA	1	(<i>n</i> = 1) 32,00	(<i>n</i> = 1) 66,00
FHA	17	(<i>n</i> = 17) 33,03	(<i>n</i> = 17) 53,36

Tabelle 4. Anzahl (*n*) und Mittelwerte der Latenzen der ssEP

^a Einzelwerte von 2 Patienten (Normwerte abhängig von der Körpergröße, Sauer und Schenck, 1977 a)

Neurale Muskelatrophie



1a

1b

Abb. 1a und b. Im oberen Teil Korrelation der Werte der peripheren Leitgeschwindigkeit (NLG) des N. medianus (a) und des N. tibialis (b) (sensibel, gemischt oder motorisch) mit den Latenzen der ssEP vom kontralateralen Handfeld (a) bzw. Fußfeld (b) bei Patienten mit neuraler Muskelatrophie. Ein Wert für den N. tibialis (?) liegt deutlich außerhalb des zu erwartenden Bereiches. Im unteren Teil sind die Werte der NLG korreliert mit den Werten der Latenzen der ssEP, die über dem Soll für die individuelle Körpergröße liegen (Abk. nicht gekennzeichnete Punkte: Patienten mit C-M-T, II: neuronaler Typ der NMA, III: hypertrophische Form der NMA vom Typ Dejerine-Sottas, NO: sensible Neuropathie mit Ophthalmoplegie, MA: myatrophische Ataxie. * Latenzen der ssEP über dem Soll für die Körpergröße

normalen NLG. Die Mittelwerte der Latenzen der spinEP (in ms) zeigt die Tabelle 3.

Die Latenzen der somatosensiblen Evoked Potentials (ssEP) sind bei Neuropathien mit normaler Nervenleitgeschwindigkeit, also bei neuronaler Form der neuralen Muskelatrophie, und bei den beiden Patientinnen mit Neuropathie und progredienter Ophthalmoplegie normal bzw. nur leicht verlängert. Dagegen finden sich z. T. starke Verlängerungen der Latenzen bei den Neuropathien mit verminderter NLG (C-M-T, D-S und myatrophische Ataxie) und in etwa der gleichen Größenordnung auch bei den Patienten mit Friedreichscher Erkrankung. Die Mittelwerte der Latenzen der ssEP (in ms) zeigt die Tabelle 4.

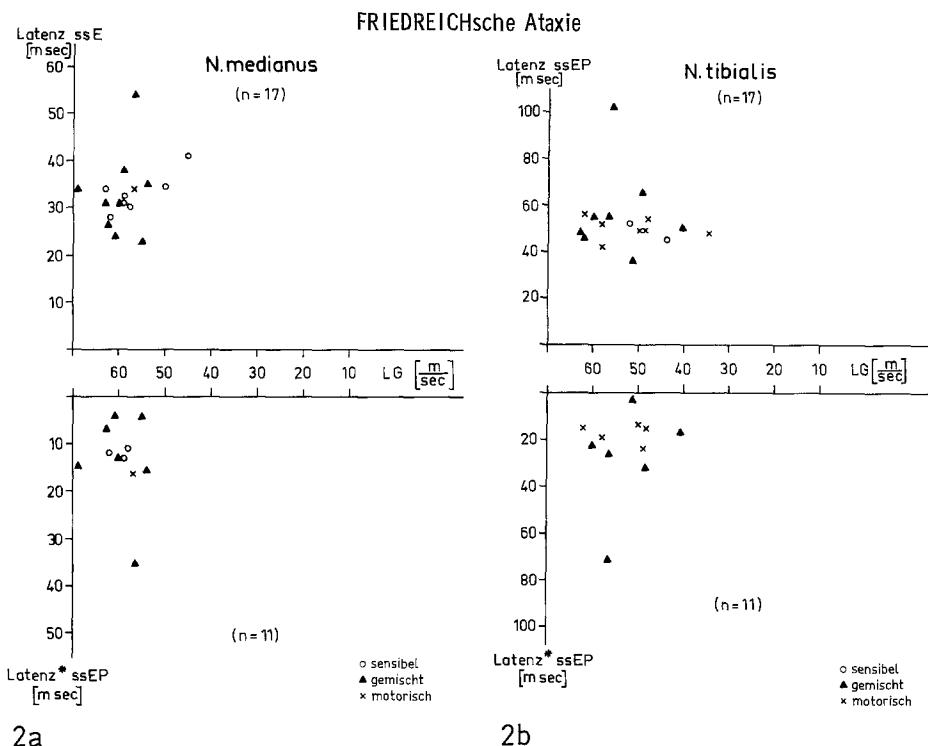


Abb. 2a und b. Im oberen Teil sind die Werte der peripheren Leitgeschwindigkeit (sensibel, gemischt oder motorisch) korreliert mit den Latenzwerten der ssEP des kontralateralen Handfeldes nach Medianusreiz (a) und des kontralateralen Fußfeldes nach Tibialisreiz (b) bei Patienten mit Friedreichscher Ataxie. Im unteren Teil Korrelation mit den Werten der Latenzen der ssEP, die über dem Soll für die individuelle Körpergröße liegen

In den folgenden Abbildungen wurden die Latenzen der ssEP (in ms) gegen die Werte der Nervenleitgeschwindigkeit (sensibel, motorisch, gemischt in ms) aufgetragen, und zwar von jedem Patienten, von dem die erforderlichen Daten vorlagen; jeder Punkt der Graphiken bedeutet einen Patienten. In Abb. 1a sind die Werte von allen 28 Patienten mit Neuropathien nach Reizung des N. medianus wiedergegeben. Die Werte nach Reizung des N. tibialis zeigt die Abb. 1b. Im oberen Teil der Abbildungen wurden die Absolutwerte der Latenzen verwandt und im unteren Teil die über dem Soll für die individuelle Körpergröße gelegenen Werte der Latenzen der ssEP (Sauer und Schenck, 1977a). Da die Körpergröße nicht von allen Patienten bekannt war, ist die Anzahl korrelierbarer Werte hier etwas geringer. Es ist deutlich zu erkennen, daß je stärker die Nervenleitgeschwindigkeit vermindert ist, um so länger die Latenzen der ssEP werden, sowohl nach Reizung des N. medianus wie auch des N. tibialis.

Andere Verhältnisse ergeben sich für die Gruppe der Patienten mit Friedreichscher Erkrankung. Sowohl für den N. medianus (Abb. 2a) wie auch für den N. tibialis (Abb. 2b) liegt die Nervenleitgeschwindigkeit (sensibel, gemischt und motorisch) im Normbereich. Dagegen zeigen die Latenzen der ssEP eine deutliche

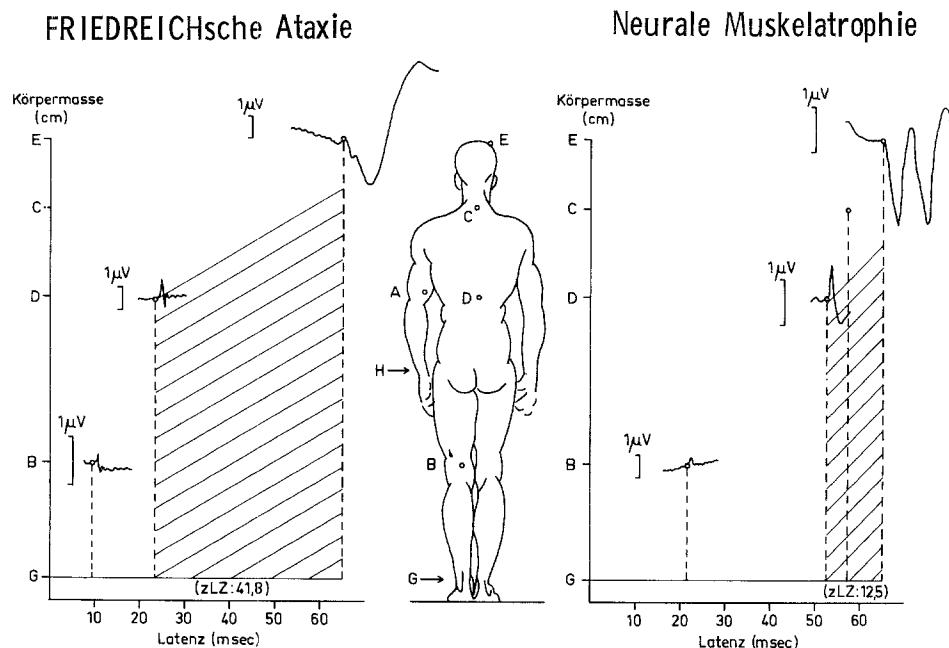
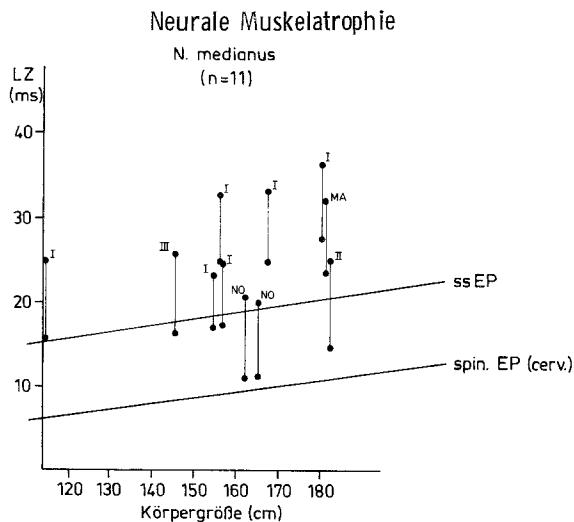


Abb. 4. Korrelation der Latenzen der spinEP und zugehörigen ssEP — nach Reizung des N. medianus — mit der Körpergröße für 11 Patienten mit neuraler Muskelatrophie. Die dünne Verbindungslinie der Meßpunkte entspricht der zentralen Latenzzeit (zLZ) entsprechend der Distanz zwischen den Regressionsgeraden der Normalwerte für spinEP und ssEP bei gesunden Kindern und Jugendlichen (Sauer und Schenck, 1977a). ● NMA Typ I ($n=6$), Typ II ($n=1$), Typ III ($n=1$), NO ($n=2$), MA ($n=1$)



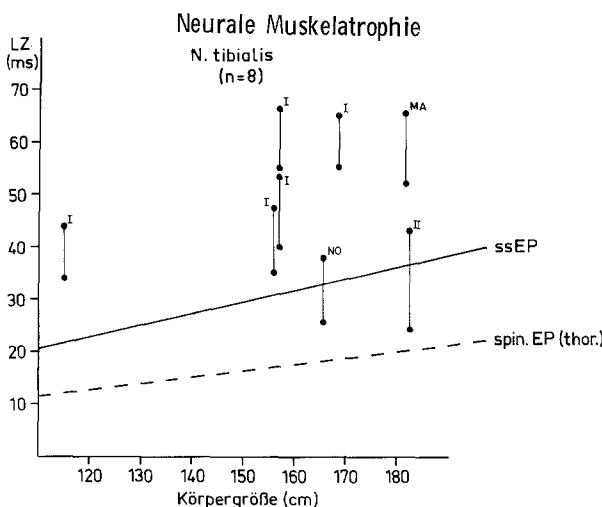


Abb. 5. Die gleichen Verhältnisse wie in der Abb. 6 für die Latenzen der spinEP thorakal und der ssEP vom kontralateralen Fußfeld nach Reizung des N. tibialis bei 8 Patienten mit neuraler Muskelatrophie. Korrelationsgerade für die ssEP (N. tibialis) und Angabe des Bereiches (gestrichelt) für die Latenzen der spinEP thorakal (Sauer und Schenck, 1977 a). ● NMA Typ I ($n=5$), Typ II ($n=1$), NO ($n=1$), MA ($n=1$)

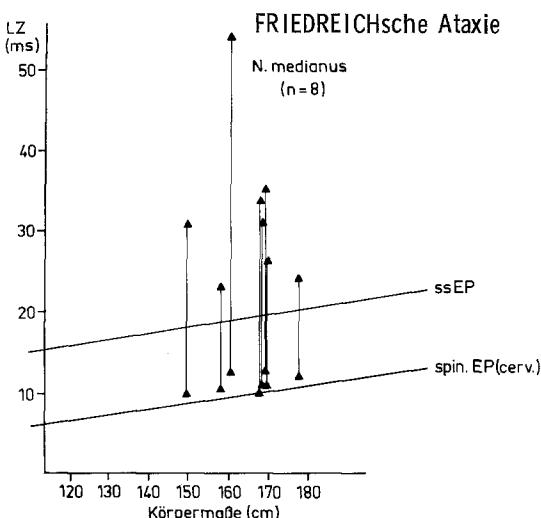


Abb. 6. Die gleichen Verhältnisse wie in Abb. 5 bei 8 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung nach Reizung des N. medianus. Deutlich verlängerte zLZ (dünne Verbindung zwischen den Meßpunkten)

Verlängerung. Dies wird wiederum klarer bei Korrelation mit den über dem individuellen Soll für die Körpergröße gelegenen Werten.

Während die peripheren Leitungsverhältnisse elektroneurographisch und für den proximalen Nervenabschnitt durch die Latenzen der spinEP zu differenzieren sind, lassen sich die zentralen Leitungsverhältnisse gut durch die sog. zentralen Latenzzzeiten (zLZ) darstellen (Sauer und Schenck, 1977 a; Hume und Cant, 1978). Dabei können verschiedene zentrale Latenzzzeiten aus den Differenzen der Latenzen der ssEP und der jeweiligen cervicalen bzw. thorakalen spinEP nach Reizung der Nn. medianus und tibialis errechnet werden.

In der folgenden Abbildung (Abb. 3) sind schematisch die peripheren und mittels spinEP und ssEP registrierbaren zentralen Leitungsverhältnisse bei 2

FRIEDREICHSCHE Ataxie

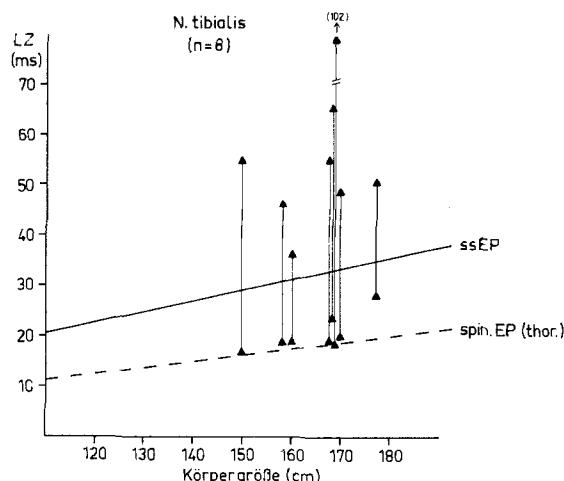


Abb. 7. Die gleichen Verhältnisse wie in Abb. 6 bei 8 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung nach Reizung des N. tibialis

Tabelle 5. Anzahl (*n*) und Mittelwerte der zentralen Latenzzeiten. (Abkürzungen s. Legende zu Tabelle 1)

Diagnose	<i>N</i>	Zentrale Latenzzeit (ms)		
		Hand cerv.	Fuß cerv.	Fuß thor.
normal		8,5–10,7	7,3–10,9	9,9–13,7
HMSN I	18	(<i>n</i> =6) 7,97	(<i>n</i> =1) 8,0	(<i>n</i> =5) 12,02
HMSN II	4	(<i>n</i> =1) 10,1	--	(<i>n</i> =1) 18,50
HMSN III	3	(<i>n</i> =1) 9,2	--	--
NO	2	(<i>n</i> =2) 9,1	--	(<i>n</i> =1) 12,4
MA	1	(<i>n</i> =1) 8,4	--	(<i>n</i> =1) 14,0
FHA	17	(<i>n</i> =8) 21,04	(<i>n</i> =2) 12,50	(<i>n</i> =8) 36,48

Patienten gleicher Körpergröße wiedergegeben. Beide weisen eine großenordnungsmäßig gleiche Verlängerung der ssEP auf. Im Falle der Friedreichschen Erkrankung ist die periphere Leitungszeit bis zum Rückenmark (also von G-D) normal, dagegen für den Patienten mit neuraler Muskelatrophie deutlich verlängert. Die zentralen Leitungsverhältnisse, ausgedrückt in der sog. zentralen Latenzzeit (zLZ), sind dagegen bei Friedreichscher Ataxie pathologisch verlängert, im Gegensatz dazu bei neuraler Muskelatrophie normal.

Dies ließ sich auch bei allen anderen Patienten, bei denen die zLZ bestimmt werden konnte, d. h. von denen Registrierungen der spinEP vorlagen, zeigen. Bei den Patienten mit neuraler Muskelatrophie sind die Latenzen der spinEP und ssEP gleichermaßen verlängert und die zentralen Latenzzeiten in allen Fällen normal sowohl für den N. medianus als auch für den N. tibialis (s. Abb. 4 und 5). Nur ein Wert der zLZ thorakal für einen Patienten mit neuronaler Form der neuralen Muskelatrophie lag oberhalb der Norm. Klinisch bestand keine wesentliche Störung der Hinterstrangfunktionen.

Dagegen zeigen alle Patienten mit Friedreichscher Erkrankung eine normale bzw. nur leicht verlängerte Latenz der spinEP (cervical von der Hand bzw. thorakal vom Fuß) entsprechend der normalen peripheren Nervenleitgeschwindigkeit. Die zLZ ist bei ihnen aber verlängert, z. T. erheblich, wie die Abb. 6 und 7 zeigen. Die Mittelwerte der zentralen Latenzzeiten (in ms) zeigt die Tabelle 5. Die Normalwerte stammen aus einer früheren Untersuchung an gesunden Kindern und Jugendlichen (Sauer und Schenck, 1977a).

Besprechung der Ergebnisse

Von den hier vorgestellten 25 Patienten mit neuraler Muskelatrophie konnten klinisch und elektrophysiologisch 18 der hypertrophenischen neuralen Muskelatrophie vom Typ Charcot-Marie-Tooth (C-M-T, d. i. der Typ I der HMSN nach Dyck, 1975), 4 Patienten der neuronalen Form (d. i. der Typ II der HMSN nach Dyck, 1975), 3 Patienten der hypertrophenischen Form nach Dejerine-Sottas (D-S, d. i. der Typ III der HMSN nach Dyck, 1975) zugeordnet werden. Bei allen Patienten bestanden symmetrische, langsam progrediente Symptome einer peripheren Neuropathie, in der Mehrzahl war eine Heredität nachweisbar, oder aber es deuteten bestimmte Symptome auf einen Beginn in der frühen Kindheit hin. Bei den Typen I und III steht die Demyelinisation (Dyck, 1975) des peripheren Nerven im Vordergrund.

Anders sind die Verhältnisse bei den Fällen des Typ II, also der neuronalen Form der neuralen Muskelatrophie, bei der ein primärer Untergang der Axone vorliegt (Dyck und Lambert, 1968) und es erst sekundär zur Degeneration der Markscheiden kommt.

Elektrophysiologisch sind demnach bei den Patienten der Typ I- und -III-Neuropathien die peripheren Nervenleitgeschwindigkeiten sowohl sensibel wie gemischt wie motorisch z. T. erheblich vermindert (Gilliat und Thomas, 1957, 1960, Lambert et al., 1958; Christie, 1961; Dyck et al., 1963; Kaeser, 1965, 1975; Dyck und Lambert, 1968; Dyck et al., 1971; Dyck, 1975; Buchthal und Behse, 1977).

Entsprechend der peripheren Leitungsverlangsamung sind auch die Latenzen der spinEP und ssEP z. T. deutlich verlängert.

Dagegen zeigten die Patienten mit neuraler Muskelatrophie vom Typ II — also der neuronalen Form — normale bis subnormale Nervenleitgeschwindigkeiten. Charakteristisch war bei ihnen die Reduktion der Amplituden der sensiblen NAP (Lambert et al., 1958; Gilliatt, 1959; Amick und Lemmi, 1963; Myrianthopoulos et al., 1964; Dyck et al., 1964; Dyck und Lambert, 1968; Dyck, 1975; Kaeser, 1975b; Buchthal und Behse, 1975, 1978). Die Latenzen der spinEP und ssEP sind normal bzw. nur leicht verlängert.

Die zentralen Leitungsverhältnisse, ausgedrückt durch die zentralen Latenzzeiten (zLZ), sind dagegen bei allen 3 Formen der neuralen Muskelatrophie normal (s. Abb. 4 und 5). Die Verlängerung der Latenzen der ssEP ist also allein bedingt durch die periphere Leitungsverlangsamung.

Die elektrophysiologischen Befunde bei den beiden Schwestern mit peripherer Neuropathie, von denen die ältere eine progrediente Ophthalmoplegie aufwies, entsprechen peripher denen der neuronalen Form der neuralen Muskelatrophie.

Differentialdiagnostisch wurde bei diesen beiden Patientinnen einmal an die verschiedenen hereditären sensorischen Neuropathien (HSN — Hereditary sensory Neuropathy-Formen nach Dyck und Ohta, 1975) gedacht. Diese gehen aber mit ausgeprägteren sensiblen und vor allem trophischen Störungen einher und verlaufen ohne Ophthalmoplegie. Die „neuronal plus“-Formen (Buchthal und Behse, 1977) weisen eine Neuropathie wie bei neuronaler Form auf, aber zusätzlich zentrale Symptome: spastische Paraparesen oder spastische Paraparesen und Tremor. Eine größere nosologische Gruppe sind andererseits Fälle externer Ophthalmoplegie bei verschiedenen Formen spinocerebellärer Ataxie oder cerebellärer Ataxie (Stephens et al., 1958; Jampel et al., 1961; Danta et al., 1975; Bastiaensen et al., 1977). Bei der Ophthalmoplegia „plus“ (Drachmann, 1968) finden sich neben der externen Ophthalmoplegie zentrale Symptome; beim Kearns-Syndrom (Kearns und Sayre, 1958; Glaser, 1978) finden sich kardiale Symptome und konstitutionelle Stigmata sowie bei letzterem mitochondriale Veränderungen der Muskelzellen.

Das Krankheitsbild unserer beiden Patientinnen entspricht vielleicht am ehesten dem der Gruppe V in einer Arbeit von Danta et al. (1975), der Kombination einer externen Ophthalmoplegie mit Neuropathie.

Auch die zentralen Leitungsverhältnisse beider Fälle lassen sich mit denen bei neuronaler Form der neuralen Muskelatrophie vergleichen, d. h. die Latenzen der ssEP und spinEP und die zentralen Latenzzeiten sind normal.

Beim letzten Patienten der Gruppe mit neuraler Muskelatrophie wurde aufgrund der Kombination derselben mit einer cerebellären Ataxie und Pyramidenbahnzeichen die Diagnose der myatrophischen Ataxie gestellt (Hopf und Port, 1968; Werner, 1970; Hopf und Volles, 1971). Die Autoren beschreiben ihre Fälle als Kombination einer spinocerebellären Ataxie (analog der Friedreichschen Ataxie) mit neuraler Muskelatrophie. Auch unser Patient zeigt eine Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit sowie eine entsprechende Verlängerung der Latenzen der ssEP und spinEP. Dagegen waren die zentralen Leitungsverhältnisse sowohl von lumbal wie auch von cervical, gemessen an den zentralen Latenzzeiten, normal. Letzterer Befund entspricht nicht dem, den wir bei den Friedreich-Patienten erhoben haben, so daß vom elektrophysiologischen Befund her ein klarer Unterschied besteht.

Alle 17 Patienten mit den klinischen Symptomen der Friedreichschen Erkrankung wiesen elektrophysiologisch die charakteristische Reduktion bis zum Ver-

lust der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials am peripheren Nerven auf (Lambert und Dyck, 1967; Preswick, 1967; Dyck und Lambert, 1968b; Hughes et al., 1968; Kerschensteiner und Schenck, 1969; McLeod, 1971; Dunn, 1973; Dyck und Lais, 1973; Oh und Halsley, 1973; Salisachs et al., 1975; Peyronnard et al., 1976). Im Gegensatz zu Bauer et al. (1963), Isch et al. (1966), Dunn (1973), McLeod (1971), Salisachs et al. (1975) und Peyronnard et al. (1976) waren aber die Nervenleitgeschwindigkeiten für den N. medianus und tibialis im Normbereich, entsprechend früheren Befunden von Kerschensteiner und Schenck (1969).

Auch die Latenzen der spinEP waren in den 8 Fällen, in denen sie registriert werden konnten, normal. Der für alle Patienten mit Friedreichscher Erkrankung wesentliche Befund ist der einer Verlängerung der Latenzen der ssEP (Richter, 1971) infolge einer Verlängerung der zentralen Latenzzeit, die wir bei allen unseren Patienten gefunden haben.

Vor allem der Vergleich der entsprechenden Latenz der ssEP mit dem Soll-Wert für die individuelle Körpergröße zeigt dies sehr deutlich. Desmedt und Noél (1973b) haben bei einem Patienten mit Friedreichscher Erkrankung mittels der Latenzen der ssEP nach proximalem und distalem Reiz am Arm eine Leitungsverlangsamung sowohl für die periphere wie auch die zentrale Strecke angenommen. Eine solche Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit war bei unseren Patienten nicht nachweisbar. Aufgrund der hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse nehmen wir vielmehr an, daß bei Friedreichscher Ataxie die afferente Leitungsstörung vorwiegend zentral, d. h. im Verlaufe der afferenten Strecke von lumbal bzw. cervical bis cortical gelegen ist.

Warum sich bezüglich der Leitungsfunktion peripherer und zentraler Abschnitte derselben Nervenzelle, nämlich die beiden Fortsätze der pseudounipolaren Spinalganglienzelle, so unterschiedlich verhalten, ist unklar. Nach Barbeau (1976) soll es sich bei Friedreichscher Erkrankung um eine Ganglionenopathie infolge eines „Dying back“-Phänomens handeln (Cavanagh, 1964). In diesem Falle könnten die peripher und zentral unterschiedlichen Hüllsubstanzen und Gliastrukturen im peripheren Nerven und Rückenmark eine wesentliche Rolle spielen. Entsprechende biochemische bzw. morphologische Befunde hierzu sind uns aber nicht bekannt.

Beim Vergleich der peripheren Leitungsverhältnisse der verschiedenen Neuropathien mit denen bei Friedreichscher Erkrankung fällt auf, daß sich diejenigen der neuronalen Formen und der Neuropathie mit Ophthalmoplegie analog zu denen bei Friedreichscher Heredoataxie verhalten. Da sich auch klinisch vor allem im Beginn der Erkrankung oder bei Verdünnung der Symptome Probleme der Differentialdiagnose ergeben können, erscheinen uns die Ergebnisse der zentralen Leitungsmessungen besonders wichtig, denn hierdurch lassen sich die verschiedenen Krankheitsbilder besser diagnostisch voneinander unterscheiden. Nur die Patienten mit Friedreichscher Ataxie zeigten die beschriebene zentrale afferente Leitungsverlangsamung. Sie ist vor allem vom Bein aus sehr ausgeprägt, was auf eine stärkere Entmarkung der Nervenfasern des Gollischen Stranges zurückzuführen ist (Mott, 1907; Spiller, 1910; Lambrior, 1911; Stephens et al., 1958; Hughes et al., 1968). Für diese Annahme spricht auch ein Vergleich des Verhältnisses der zentralen Latenzzeiten thorakal nach Reizung des N. tibialis zu

den zentralen Latenzzeiten cervical nach Reizung des N. medianus bei Patienten mit Friedreichscher Erkrankung mit der bei normalen Personen gefundenen Relation von 10:13. Bei 8 Patienten mit Friedreichscher Heredoataxie betrug die Relation im Mittel 10:18.

Zusammenfassend glauben wir, daß durch die elektroneurographischen Befunde am peripheren Nerven und die Untersuchung der zentralen afferenten Leitungsverhältnisse über die klinische Untersuchung hinaus bessere diagnostische Abgrenzungen der verschiedenen hier vorgestellten Krankheitsbilder möglich sein wird.

Auch für die Abgrenzung verschiedener Kombinationen — Friedreichsche Heredoataxie (FHA) mit spinaler Muskelatrophie; FHA mit neuraler Muskelatrophie; neurale Muskelatrophie mit essentiellem Tremor (Roussy-Levy-Syndrom) etc. erlauben die elektrophysiologischen Untersuchungen wertvolle Aufschlüsse.

Ob sich in Zukunft dabei noch mehr nosologische Einheiten herausstellen werden oder ob es sich bei diesen Krankheitsbildern um ein Kontinuum mit fließenden Übergängen handelt (Myrianthopoulos und Smith, 1962), läßt sich vielleicht dann auch besser beantworten. Unsere bisherigen Ergebnisse sprechen nicht für die Hypothese eines Kontinuums. Denkbar ist auch eine frühere oder zuverlässiger Erfassung von Merkmalsträgern, was z. B. der genetischen Beratung zugute käme.

Danksagung. Wir danken Fr. Brigitte Rudolf für wertvolle technische Hilfe bei den Untersuchungen.

Literatur

- Amick, L. D., Lemmi, H.: Electromyographic studies in peroneal muscular atrophy. *Arch. Neurol. (Chic.)* **9**, 273-284 (1963)
- Barbeau, A.: Friedreich's ataxia 1976, an overview. *J. Canad. Sci. Neurol.* **3**, 389-397 (1976)
- Bastiaensen, L. A. K., Jaspar, H. H. J., Stadhouders, A. M., Egberink, G. J. M., Korten, J. I.: Chronic progressive external ophthalmoplegia in heredo-ataxia, neurogenic or myogenic? *Acta Neurol. Scand.* **56**, 483-507 (1977)
- Bauer, R. B., Meyer, J. S., Mc Morrow, K. J.: Nerve conduction times in neurological diagnosis. *Am. J. Phys. Med.* **42**, 166-174 (1963)
- Behse, F., Buchthal, F.: Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. II. Histological findings in sural nerves. *Brain* **100**, 67-85 (1977)
- Broughton, R.: Average evoked potentials. In: *Methods, results and evaluations*, E. Donchin and D. B. Lindsley (eds.), pp. 79-84. Washington: Nasa Scientific Publication 1969
- Buchthal, F., Behse, F.: Peroneal muscular atrophy and related disorders. Part 1 (clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conductions and electromyography). *Brain* **100**, 41-66 (1977)
- Buchthal, F., Behse, F.: Polyneuropathy. Contemporary clinical neurophysiology. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl.* **34**, 373-383 (1978)
- Carr, R. E.: Primary retinal degenerations. In: *Clinical ophthalmology*, Vol. 3. New York: Harper and Row 1976
- Cavanagh, J. B.: The significance of the "Dying back" process in experimental and human neurological disease. *Int. Rev. Exp. Pathol.* **3**, 219-267 (1964)
- Christie, B. G. B.: Electrodiagnosis features of Charcot-Marie-Tooth disease. *Proc. Roy. Soc. Med.* **54**, 321-326 (1961)

- Danta, G., Hilton, R. C., Lynch, P. G.: Chronic progressive external ophthalmoplegia. *Brain* **98**, 473 (1975)
- Desmedt, J. E., Noél, P., Debecker, J., Namèche, J.: Maturation of afferent conduction velocity as studied by sensory nerve potentials and by cerebral evoked potentials. In: *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, Vol. 2, pp. 52–63. Basel: Karger 1973a
- Desmedt, J. E., Noél, P.: Average cerebral evoked potentials in the evaluation of lesions of the sensory nerves and of central somato-sensory pathway. In: *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, Vol. 2, pp. 352–371. Basel: Karger 1973b
- Desmedt, J. E., Brunko, E., Debecker, J.: Maturation of the somatosensory evoked potentials in normal infants and children with special reference to the early N1 component. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **40**, 43–58 (1976)
- Drachman, D.: Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch. Neurol. (Chic.)* **18**, 654–674 (1968)
- Dunn, H. G.: Nerve conduction studies in children with Friedreich's ataxia and ataxia teleangiectasia. *Develop. Med. Child Neurol.* **15**, 324–337 (1973)
- Dyck, P. J.: Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In: *Peripheral neuropathy*, Vol. 2, pp. 825–867. Philadelphia: Saunders 1975
- Dyck, P. J., Lais, A. C.: Evidence for segmental demyelination secondary to axonal degeneration in Friedreich's ataxia. In: *Clinical studies in myology*, Int. Congr. Series. Amsterdam: Excerpta medica 1973
- Dyck, P. J., Lambert, E. H.: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch. Neurol.* **18**, 603–618 (1968a)
- Dyck, P. J., Lambert, E. H.: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch. Neurol.* **18**, 619–625 (1968b)
- Dyck, P. J., Lambert, E. H., Mulder, D. W.: Charcot-Marie-Tooth disease: nerve conduction and clinical studies of a large kinship. *Neurology (Minneap.)* **13**, 1 (1963)
- Dyck, P. J., Lambert, E. H., Nicholls, P. C.: Quantitative measurement of sensation related to compound action potential and number and sizes of myelinated and unmyelinated fibers of sural nerve in health, Friedreich's ataxia, hereditary sensory neuropathy and tabes dorsalis. In: *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, Vol. 9, pp. 83–118. Amsterdam: Elsevier 1971
- Dyck, P. J., Lambert, E. H., Sanders, K., O'Brien, P. C.: Severe hypomyelination and marked abnormality of conduction in Dejerine-Sottas hypertrophic neuropathy: myelin thickness and compound action potential of sural nerve in vitro. *Mayo Clin. Proc.* **46**, 432 (1971b)
- Dyck, P. J., Ohta, M.: Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory neurons. In: *Peripheral neuropathy*, Vol. 2, pp. 791–824. Philadelphia: Saunders 1975
- Geoffroy, G., Breton, G., Barbeau, A., Lemieux, B., Aube, M., Leger, C., Bouchard, J. P.: Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *J. Canad. Sci. Neurol.* **3**, 279–286 (1976)
- Gilliatt, R. W.: Peripheral nerve conduction in neurological patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **22**, 344 (1959)
- Gilliatt, R. W., Thomas, P. K.: Extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. *Ann. Phys. Med.* **4**, 104 (1957)
- Gilliatt, R. W., Thomas, P. K.: Changes in nerve conduction with ulnar lesions at the elbow. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **23**, 312 (1960)
- Glaser, J. S.: *Neuro-ophthalmology*. New York: Harper and Row 1978
- Goff, G. D., Matsumiya, J., Allison, T., Goff, W. R.: The scalp topography of human somatosensory and auditory evoked potential. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **42**, 57–76 (1977)
- Hopf, H. C., Port, F. K.: Friedreichsche Ataxie mit Beteiligung der peripheren Nerven nach Art der neuralen Muskelatrophie. *Deutsch. Z. Nervenheilk.* **194**, 1–16 (1968)
- Hopf, H. C., Volles, E.: Spinocerebellar ataxia with neural myopathy. *Neuropädiatrie* **3**, 97 (1971)

- Hughes, J. T., Brownell, B., Hewer, R. L.: The peripheral sensory pathway in Friedreich's ataxia. *Brain* **91**, 803–818 (1968)
- Hume, A. L., Cant, B. R.: Conduction time in central somatosensory pathways in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **45**, 361–375 (1978)
- Isch, F., Isch-Treussard, C., Jesel, M.: La mesure de la vitesse de conduction des fibres nerveuses motrices dans les atrophies neurogènes chroniques et progressives. *Rev. Neurol.* **115**, 122–129 (1966)
- Jampel, R. S., Okazaki, H., Bernstein, J.: Ophthalmoplegia and retinal degeneration associated with spino-cerebellar ataxia. *Arch. Ophthalm.* **61**, 247 (1961)
- Jones, S. J.: Short latency potentials recorded from the neck and scalp following median nerve stimulation in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **43**, 853–863 (1977)
- Jones, S. J., Small, D. G.: Spinal and sub-cortical evoked potentials following stimulation of the posterior tibial nerve in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **44**, 299–306 (1978)
- Kaeser, H. E.: Veränderungen der Leitgeschwindigkeit bei Neuropathien und Neuritiden. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **33**, 221–250 (1965)
- Kaeser, H. E.: Evoked muscle and evoked sensory nerve action potentials. In: *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, Vol. 16 A, pp. 22–32. Amsterdam: Elsevier 1975a
- Kaeser, H. E.: Evoked muscle and sensory nerve action potentials in polyneuropathies. In: *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, Vol. 16 A, pp. 36–43. Amsterdam: Elsevier 1975b
- Kearns, T. P., Sayre, G. P.: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. *Arch. Ophthalm.* **60**, 280–289 (1958)
- Kerschensteiner, M., Schenck, E.: Untersuchung der Nervenleitung bei neuraler Muskelatrophie und Friedreichscher Heredoataxie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **195**, 166–186 (1969)
- Lambert, E. H., Bastron, J. A., Mulder, J. W.: Conduction velocity of motor fibers of peripheral nerves in peroneal muscular atrophy. Annual meeting of the American Academy of Neurology, Philadelphia, April 1958
- Lambert, E. H., Dyck, P. J.: Compound actions potentials of human sural nerve biopsies. *Bull. Am. Ass. Electromyogr. Electrodiagn.* **14**, 23 (1967)
- Lambrior, R. A.: Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie. *Rev. Neurol.* **21**, 525–540 (1911)
- McLeod, J. G.: An electrophysiological and pathological study of peripheral nerves in Friedreich's ataxia. *J. Neurol. Sci.* **12**, 333–349 (1971)
- Mott, F. W.: Case of Friedreich's disease, with autopsy and systematic microscopical examination of the nervous system. *Arch. Neurol.* **3**, 180–200 (1907)
- Myrianthopoulos, N. C., Lane, H. M., Silberberg, D. H., Vincent, B. L.: Nerve conduction and other studies in families with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* **87**, 589–608 (1964)
- Myrianthopoulos, N. C., Smith, J. K.: Amyotrophic lateral sclerosis with progressive dementia. *Neurology (Minneapolis)* **12**, 603–610 (1962)
- Namerow, N. S.: Somatosensory evoked responses in multiple sclerosis. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.* **33**, 74–81 (1968)
- Oh, S. Y., Halsley, J. M.: Abnormality in nerve potentials in Friedreich's ataxia. *Neurology* **23**, 52–54 (1973)
- Peyronnard, J. M., Lapointe, L., Bouchard, J. P., Lamontagne, A., Lemieux, B., Barbeau, A.: Nerve conduction studies and electromyography in Friedreich's ataxia. *J. Canad. Sci. Neurol.* **3**, 313–317 (1976)
- Preswick, G.: The peripheral neuropathy of Friedreich's ataxia. Intern. Meeting EMG, Glasgow (1967). *Bull. Amer. Ass. Electromyogr. Electrodiagn.* **14**, 23 (1967)
- Richter, H.: Somatosensible kortikale Antworten auf elektrische Reizung peripherer Nerven bei gesunden Versuchspersonen und bei neurologischen Patienten. Dissertation, Freiburg i. Br. 1971
- Salisachs, P., Codina, M., Pradas, J.: Motor conduction velocity in patient with Friedreich's ataxia. *J. Neurol. Sci.* **24**, 331–337 (1975)
- Sauer, M., Schenck, E.: Vergleichende Untersuchung somatosensibler spinaler und kortikaler Evoked Potentials bei Kindern. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **223**, 295–308 (1977a)

- Sauer, M., Schenck, E., Richter, H.: Electrophysiologic investigations in Friedreich's heredo-ataxia and in hereditary motor and sensory neuropathy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **43**, 623 (1977b)
- Spiller, W. G.: Friedreich's ataxia. *J. Nerv. Ment. Dis.* **37**, 411–435 (1910)
- Stephens, J., Hoover, M. L., Denst, J.: On familial ataxia, neural amyotrophy, and their association with progressive external ophthalmoplegia. *Brain* **81**, 556 (1958)
- Thomas, P. K.: Symptomatology and differential diagnosis of peripheral neuropathy. In: *Peripheral neuropathy*, Vol. I, pp. 495–512. Philadelphia: Saunders 1975
- Werner, W.: Zur Frage der myatrophischen Ataxie. *Nervenarzt* **41**, 350 (1970)

Eingegangen am 18. Dezember 1979