

Neue Aspekte in der elektromyographischen Diagnostik bei Neuropathien

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)
für das Fachgebiet Experimentelle Neurologie

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von
Dr. med. Andreas Posa

Gutachter:in: 1. Prof. Dr. Susanne Petri
2. Prof. Dr. David Liebetanz

Datum der Verteidigung: 23.01.2024

In Liebe und Dankbarkeit für meinen Sohn

Referat

Zielsetzung:

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Lücken in der elektromyographischen Diagnostik mit routinemäßig verwendeten konzentrischen Nadelelektroden bei neuropathischen Erkrankungen zu schließen.

Methoden und wesentliche Ergebnisse:

Mit konzentrischer Nadelelektromyographie (EMG) wurden Normwerte für Parameter von Potenzialen motorischer Einheiten (PME) in der paravertebralen Muskulatur im Vergleich zum M. biceps brachii und M. vastus lateralis ermittelt. Zudem wurde eine bislang nicht bekannte Form der motorisch-axonalen Übererregbarkeit charakterisiert, nämlich spontane kontinuierliche Einzelentladungen motorischer Einheiten (SKEME), überwiegend bei aussprossenden motorischen Einheiten. Bei SKEME wurden besondere Jitter-Muster gefunden, die eine Jitter-Entstehung in demyelinisierten Axonzweigen nahelegen. Darüber hinaus wurde auf der Grundlage einer umfangreichen Stichprobe eine neue Interpretation des Phänomens der komplex repetitiven Entladungen (KRE) gefunden. Es handelt sich vermutlich mehrheitlich um eine ephaptische Koppelung zwischen einer spontan entladenden Muskelfaser und einem demyelinisierten motorischen Axon, Axonast oder Axonzweig.

Folgerungen:

Die paravertebrale Muskulatur ist als proximale Muskulatur häufig von neuromuskulären Erkrankungen betroffen. Die Erstellung von PME-Normwerten schließt eine Lücke bei der EMG-Diagnostik in diesem Bereich. Die Detektion von SKEME als neues Phänomen bereichert das Spektrum an motorisch-axonaler Übererregbarkeit. Jitter bei SKEME können als nicht-synaptische Phänomene eingeordnet werden. Ferner wurden KRE als Folge axonaler Reinnervation neu interpretiert, so dass dieses Phänomen nun diagnostischen und prognostischen Wert erhält.

I	Inhaltsverzeichnis	
II	Verzeichnis der Abkürzungen	
1	Einleitung	1
1.1	Neuropathien	1
1.2	Spontanaktivität in der elektromyographischen Diagnostik	3
2	Zielstellung	14
3	Eigene Originalarbeiten	15
3.1	Potenziale motorischer Einheiten im M. erector spinae durch konventionelle Nadelelektromyographie	15
3.2	Spontane kontinuierliche Einzelentladungen motorischer Einheiten	19
3.3	Komplex repetitive Entladungen als Zeichen der axonalen Reinnervation	25
3.4	Jitter-Phänomene in konventioneller Nadelelektromyographie	33
4	Zusammenfassung	38
5	Literaturverzeichnis	40
6	Thesen	58
III	Tabellarischer Lebenslauf	
IV	Selbstständigkeitserklärung	
V	Erklärung über frühere Habilitationsversuche	
VI	Danksagung	
VII	Anhang: Publierte Arbeiten	

II. Verzeichnis der Abkürzungen

AP	Aktionspotenzial
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BB	Musculus biceps brachii
CIDP	Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie
CMT	Charcot Marie Tooth
EA	Einstichaktivität
EMG	Nadelektromyographie
ES	Musculus erector spinae
DI	Musculus dorsal interosseous I
GBS	Guillain Barré Syndrom
GM	Musculus gastrocnemius
HINT 1	Histidine Triad Nucleotid binding Protein 1
HMN	Hereditäre Motorische Neuropathie
HMSN	Hereditäre Motorisch Sensible Neuropathie
HNPP	Hereditäre Neuropathie mit Neigung zur Druckläsion
HSAN	Hereditäre Sensorisch Autonome Neuropathie
HSN	Hereditäre Sensorische Neuropathie
KRE	Komplex Repetitive Entladung
m	männlich
M	Musculus
ME	Motorische Einheit
MKD	Mittlere Konsekutive Differenz
MMN	Multifokale Motorische Neuropathie
MND	Motoneuron Disease

MS	Multiple Sklerose
MUP	Motor Unit Potential
n	Anzahl
N	Nervus
n.b.	nicht bestimmt
NE	Nadelelektrode
NME	Neuromyotone Entladung
OK	Oklahoma
PG	Potenzialgruppe
PME	Potenziale Motorischer Einheiten
PNP	Polyneuropathie
PS	Pathologische Spontanaktivität
SA	Spontane Aktivität
SKEME	Spontane Kontinuierliche Einzelentladungen Motorischer Einheiten
SLS	Stiff Limb Syndrome
TA	Musculus tibialis anterior
TB	Musculus triceps brachii
ÜME	Übererregbarkeit Motorischer Einheiten
VL	Musculus vastus lateralis
VM	Musculus vastus medialis
w	weiblich
WI	Wisconsin

1 Einleitung

1.1 Neuropathien

Der Begriff der Neuropathie beschreibt als Oberbegriff eine Vielzahl an Erkrankungen des peripheren, einschließlich des autonomen Nervensystems. Neuropathien lassen sich in verschiedene Untergruppen einteilen, wie etwa primäre und sekundäre Neuropathien.

Primäre Neuropathien sind relativ selten, überwiegend genetisch vererbt und umfassen die folgenden Krankheitsbilder:

- I) Hereditäre motorische Neuropathie, HMN I-X (Drew et al., 2011);
- II) Hereditäre motorisch sensible Neuropathie, HMSN (Rzepnikowska et al., 2020),
 - a) Demyelinisierende Variante: HMSN / CMT 1 A-F, 4 A-J,
 - b) Axonale Variante: HMSN / CMT 2 A1-2, B-G, K-N,
 - c) Intermediäre Variante: HMSN / CMT DI A-D, X1-4;
- III) Hereditäre sensorische Neuropathie, HSN (Hilz, 2002);
- IV) Hereditäre sensorisch autonome Neuropathie, HSAN I-VI (Houlden et al., 2006);
- V) Hereditäre Neuropathie mit Neigung zur Druckläsion, HNPP (Attarian et al., 2019).

Die viel häufiger auftretenden sekundären Neuropathien sind Folge einer anderen Erkrankung. Sekundäre Neuropathien können durch folgende Faktoren verursacht sein:

- I) metabolisch: z.B. Diabetes mellitus (Zakin et al., 2019), Schilddrüsenerkrankungen (Perkins und Morgenlander, 1997);
- II) malnutritiv: z.B. Vitaminmangel (Pavlov et al., 2019);
- III) entzündlich: z.B. Varizellen, *Borrelia burgdorferi*, Botulismus (Sindic, 2013);
- IV) toxisch: z.B. Ethanol, Pflanzenschutzmittel, Schwermetalle (Valentine, 2020);
- V) medikamentös: z.B. Chemotherapeutika, Antibiotika (Stübgen, 2011; Starobova und Vetter, 2017);
- VI) autoimmunologisch: z.B. Guillain Barré Syndrom (GBS), Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), Multifokale Motorische Neuropathie (MMN) (Bourque et al., 2015);

VII) paraneoplastisch: z.B. Bronchial-, Mamma-, Ovarialkarzinom (Antoine und Camdessanché, 2017);

VIII) traumatisch bzw. im Rahmen eines Engpasssyndroms (Padua et al., 2016; Schreiber et al., 2020);

IX) rheumatisch: z.B. Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis (Casteleyn et al., 2019).

Darüber hinaus können bei einigen hereditären Erkrankungen neuropathische Beschwerden vorliegen, wie etwa bei der Friedreich Ataxie (Koenig, 2003), der Ataxia teleangiectatica (Koenig, 2003), der familiären Amyloidose (Asiri et al., 2020) sowie verschiedenen Leukodystrophien (Barrette et al., 2013).

Bei Neuropathien können ein Nerv (Mononeuropathie) (Bsteh et al., 2013) oder mehrere Nerven betroffen sein (Polyneuropathie, PNP) (Sommer et al., 2018). Diese können geschädigt werden auf der Ebene des Axons (axonale Neuropathie) oder der Myelinscheide (demyelinisierende Neuropathie) (Hanewinckel et al., 2016). Auch kann eine Mischform aus beiden Schädigungsmustern vorliegen (Katona und Weis J, 2017). Selten kommt es zu einer sogenannten Neuronopathie, einer alleinigen Schädigung im Zellkörper des Neurons (Gwathmey, 2016).

Neuropathien gehören in der Neurologie zu den häufigsten Krankheitsbildern. Allein von der Unterform PNP sind in Deutschland ca. 5-8% (Prävalenz) der erwachsenen Bevölkerung betroffen (Sommer et al., 2018). Das klinische Bild einer Neuropathie ist überwiegend schleichend im Beginn, mit zumeist progredientem Verlauf (Watson und Dyck, 2015). Selten ist eine Neuropathie akut auftretend, wie etwa bei immunologisch, toxisch oder traumatisch bedingten Neuropathien. Meist zeigt sich ein symmetrisches, distal- und beinbetontes Befallsmuster, mit sensiblen, aber auch motorischen Defiziten (Muskelschwäche, -atrophie) (Thompson und Weiss, 2009). Schmerzen und Krämpfe können ebenso klinisch in Erscheinung treten (Marchettini et al., 2006; Maxwell et al., 2014). Selten zeigt sich eine Neuropathie in Kombination mit einer Hirnnervenbeteiligung, wie etwa beim GBS, der Neuroborreliose oder dem Botulismus (Kumagai-Eto et al., 2004; Finsterer et al., 2016).

Reine autonome Neuropathien sind selten und betreffen das vegetative Nervensystem. Diese Form der Neuropathie kann nahezu jedes Organsystem befallen und sich daher klinisch sehr facettenreich darstellen (Dineen und Freeman, 2015). Gelegentlich kann ein Primärtumor in Assoziation mit einer autonomen Neuropathie stehen, was dann als paraneoplastisches Syndrom bezeichnet wird (Mckeon und Benarroch, 2016).

1.2 Spontanaktivität in der elektromyographischen Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik einer Neuropathie spielen elektrophysiologische Untersuchungen, neben einer ausführlichen Anamnese, der klinisch-neurologischen Untersuchung und der paraklinisch laborchemischen, radiologischen sowie genetischen Diagnostik, eine wesentliche Rolle. Insbesondere die neurographische Messung der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit sowie des Nervensummenpotenzials des peripheren Nervens, aber auch elektromyographische Untersuchungen (EMG) mittels Nadelelektrode (NE) am Muskel sind grundlegende diagnostische Verfahren.

Die EMG bietet die Möglichkeit zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen primären Myopathien und sekundär neurogen bedingten Muskelerkrankungen. Bei primären Myopathien lässt sich in der EMG ein Untergang einzelner Muskelfasern in motorischen Einheiten (ME) nachweisen. Dabei finden sich viele Potenziale motorischer Einheiten (PME) mit verminderten, teils polyphasischen Amplituden. Bei neuropathisch bedingten Muskelerkrankungen zeigen sich im untersuchten Muskel pathologisch hohe PME-Amplituden verbunden mit gelichtetem Interferenzmuster als Zeichen des neurogenen Umbaus. Darüber hinaus zeigt sich pathologische Spontanaktivität (PS) (Fibrillationen, positiv scharfe Wellen).

Die Beurteilung der spontanen Aktivität (SA) im Muskel ist wichtig, um neuromuskuläre Erkrankungen zu detektieren, deren zeitlichen Verlauf zu dokumentieren und um eine Aussage über die Prognose der Erkrankung zu treffen. Bisher wurden verschiedene Formen der SA in der EMG beschrieben (Abbildung 1). Einige finden sich bei klinisch neurologisch unauffälligen Personen (z.B. Endplattenaktivität, Faszikulationen), andere bei pathologischen Veränderungen am Muskel oder an der innervierenden ME (Daube und Rubin, 2009).

Bei gesunden Muskeln zeigt sich in Ruhe physiologisch keine elektrische Aktivität, es sei denn, der Muskel wird durch die NE mechanisch gereizt. SA kann anhand ihrer Wellenform charakterisiert werden (Amplitudenform: biphasisch, triphasisch; Phasenrichtungen: negativ, positiv) und tritt überwiegend regelmäßig auf (a) ohne Änderung des Interspikintervalls (z.B. komplex repetitive Entladungen, KRE), (b) mit linearer Änderung im Interspikintervall (z.B. Fibrillationen) oder (c) mit exponentieller Änderung im Interspikintervall (z.B. myotone Entladungen). Aktionspotenziale (AP) können auch mit unregelmäßigem Interspikintervall auftreten (z.B. Endplattenspikes, Faszikulationen) (Daube und Rubin, 2009).

Einstichaktivität

Beim Bewegen der in den Muskel eingestochenen NE reizt diese NE mechanisch die Muskelfasermembran, was zu einer Depolarisation und somit zu einem AP an der Membran führt. Diese elektrischen Signale lassen sich in der EMG als sogenannte Einstichaktivität (EA) nachweisen (Kugelberg und Petersen 1949; Dumitru et al., 1998a, b, c). Bei gesunden Muskeln besteht die EA aus einzelnen AP der mechanisch gereizten Muskelfasern. Sie korreliert zeitlich mit der Dauer der Nadelbewegung und dauert zu meist weniger als 230ms (Goodgold und Eberstein, 1967; Wiechers, 1977, 1979).

Vermehrte Einstichaktivität

Die vermehrte EA wird definiert als anhaltendes Feuern von Spikes nach Beendigung der Nadelbewegung (Wiechers, 1977). Dies deutet auf eine erhöhte Reizbarkeit oder Instabilität der Muskelfasermembran hin und kann sowohl bei neurogenen (Johnson und Melvin, 1971; Levin, 2012) als auch bei myopathischen Störungen (Mitchell und Bertorini, 2007; Young und Daube, 2010; Nam et al., 2012) auftreten. Jedoch wurde in seltenen Fällen auch eine vermehrte EA in gesunden Muskeln beschrieben (öfter in der Bein-, als der Armmuskulatur), vor allem bei jungen muskulösen Männern (Wilbourn, 1982; Chow et al., 2002).

Verminderte Einstichaktivität

Beim Verlust von Muskelfasern, beim Ersatz des Muskels durch Bindegewebe oder bei einer Untererregbarkeit der Muskelfasermembran kann sich eine verringerte EA zeigen. Diese kann bei schweren neurogenen oder myopathischen Störungen auftreten (Buchthal et al., 1958; Engel et al., 1965; Kuntz, 2006).

Endplattenaktivität

Die einzige physiologische SA im Muskel ist die Endplattenaktivität, entweder als Rauschen oder als Spikes. Sie hat keine klinisch pathologische Bedeutung.

Das Endplattenrauschen ist eine elektrische Aktivität der motorischen Endplatte aufgrund der kontinuierlichen Freisetzung von Acetylcholin aus den Nervenendigungen, bedingt durch eine mechanische Reizung durch eine NE (Jones et al., 1955; Buchthal und Rosenfalck, 1966; Wiederholt, 1970; Brown und Varkey, 1981; Maselli, 1997; Simons, 2001; Daube und Rubin, 2009). Diese Aktivität bleibt auf die Endplatte beschränkt ohne Generierung eines Muskel-AP und somit ohne Ausbreitung entlang der Muskelfaser (Wiederholt, 1970). Die Potenziale sind hochfrequent und meist niederamplitudig (10-40mV, 1-3ms) (Buchthal und Rosenfalck, 1966; Brown und Varkey, 1981). Kleine Bewegungen der NE weg von der motorischen Endplatte führen zum Verschwinden des Rauschens.

Endplattenspikes sind durch die NE generierte AP. Eine mechanische Reizung an der motorischen Endplatte generiert über die Freisetzung von Acetylcholin ein AP an der Muskelfaser (Jones et al., 1955; Buchthal und Rosenfalck, 1966; Brown und Varkey, 1981; Dumitru et al., 1998a, b, c). Endplattenspikes feuern unregelmäßig, weniger schnell und haben höhere Amplituden (100-500mV) als das Endplattenrauschen (Dumitru et al., 1998a, b, c).

Faszikulationen

Faszikulationspotenziale sind zufällige, singuläre spontane Entladungen einzelner ME. Diese sind jeweils mit kurzer Kontraktion der beteiligten Muskelfasern verknüpft und können sichtbar oder nicht sichtbar sein (Howard und Murray, 2004; Mateen et al., 2007; Misawa et al. 2011). Faszikulationen können an jeder Stelle entlang des Motoneurons entstehen (Rubin, 2019).

Es wird angenommen, dass sich Faszikulationen aus der Übererregbarkeit von Motoneuronen entwickeln (de Carvalho und Swash, 2016). Sie treten unregelmäßig auf und variieren in der Frequenz von einigen Faszikulationen pro Sekunde bis hin zu weniger als einer Faszikulation pro Minute (Daube und Rubin, 2009). Ihre Morphologie variiert stark und lässt nicht sicher auf den pathologischen Ursprung schließen (Mills, 2010), wobei Faszikulationen auch bei klinisch gesunden Personen nachweisbar sind (Sindermann et al., 1973; Trontelj und Stålberg, 1977; Van der Heijden et al., 1994; Guiloff, 1995; Fermont et al., 2010).

Von pathologischer Relevanz sind Faszikulationen bei neurogenen Schädigungen, bei spinobulbärer Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) und anderen Motoneuronerkrankungen (MND), Poliomyelitis, oder beim Vorliegen einer Übererregbarkeit peripherer Nerven (z.B. Crampus-Faszikulations-Syndrom, Isaacs Syndrom) (Newsome-Davis und Mills, 1993; de Carvalho und Swash, 2011). Bei Myopathien treten Faszikulationen seltener auf (Rubin, 2019).

Fibrillationen

Fibrillationspotenziale sind SA einzelner Muskelfasern und treten bei einer Vielzahl von neuromuskulären Erkrankungen, als Folge von Denervation oder bei Schädigung von Muskelfasern, auf. (Buchthal und Rosenfalck, 1966; Goodgold und Eberstein, 1967). Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich spielt ein vermindertes Ruhemembranpotenzial durch Abnahme der Kalium- oder Chloridpermeabilität an der Muskelfasermembran eine Rolle (Harris und Nicholls, 1956; Nicholls, 1956; Buchthal und Rosenfalck, 1966; Purves und Sakman, 1974; Desmedt, 1978).

Zudem wurden eine verminderte präsynaptische Acetylcholinproduktion und eine Überempfindlichkeit postsynaptischer Acetylcholinrezeptoren nachgewiesen (Luco und Eyzaguirre, 1955; Axelsson und Thesleff, 1959; Goodgold und Eberstein, 1967; Cangiano et al., 1973, 1984; Arancio et al., 1989).

Fibrillationen zeigen meist ein regelmäßiges Auftreten mit Frequenzen von <1Hz-15Hz, einer Dauer von 0,5-5ms und einer Amplitude von 100-300mV (Buchthal und Rosenfalck, 1966; Conrad et al., 1972). Bisher sind zwei typische Erscheinungsformen beschrieben: a) Spikes, b) positive scharfe Wellen (Buchthal und Rosenfalck, 1966; Dumitru et al., 1998a, b, c, 2000a).

Das Vorhandensein von Fibrillationen weist zumeist auf neurogene (MND, Mononeuropathien, PNP, Radikulopathien), aber auch myopathische Erkrankungen (Muskeldystrophien, entzündliche, toxische oder metabolische Myopathien) hin (Lambert et al., 1954; Buchthal und Rosenfalck, 1966; Goodgold und Eberstein, 1967; Desmedt, 1978). Fibrillationen können bereits ein bis zwei Wochen nach einer muskulären Denervierung auftreten und sind teilweise noch Jahre nach einer Schädigung in der EMG nachzuweisen (Buchthal und Rosenfalck, 1966; Partanen und Danner, 1982; Daube und Rubin, 2009; Willmott et al., 2012). Fibrillationen wurden aber auch bei asymptomatischen Personen beschrieben (Wiechers et al., 1976; Falck und Alaranta, 1983; Boon und Harper, 2003).

Myotone Entladungen

Myotone Entladungen sind relativ seltene EMG-Phänomene. Sie treten bei Myopathien oder Muskelkanalerkrankungen auf (Rubin, 2019) und sind Folge einer Funktionsstörung von Elektrolytkanälen (Natrium-, Kalium-, Chlorid-) in der Muskelfasermembran mit einer daraus resultierenden Instabilität des Ruhemembranpotenzials (Lanari, 1946; Landau, 1952; Floyd et al., 1955; Tum-Suden und Stoufer, 1958; Norris, 1962; Brumlik et al., 1970).

Myotone Entladungen treten spontan auf oder werden durch willentliche Muskelkontraktion, Perkussion des Muskels oder durch Bewegung der NE im Muskel hervorgerufen (Brumlik et al., 1970) und entwickeln sich aus kumulativen Nachdepolarisationen, die ausreichen, um ein sich selbst erhaltendes Potenzial zu initiieren (Adrian und Bryant, 1974; Lehmann-Horn und Jurkat-Rott, 1999; Raja Rayan und Hanna, 2010; Burge und Hanna, 2012). Dabei zeigen sich Spikes, die in einem regelmäßigen, exponentiell zunehmenden oder abnehmenden Muster auftreten (Daube und Rubin, 2009) mit Frequenzen zwischen 10-100Hz (Barkhaus und Nandedkar, 2006). Sie finden sich bei myotoner Dystrophie Typ 1 und 2, Myotonia congenita sowie bei myofibrillären, kongenitalen und medikamentös-induzierten Myopathien (Gil-Peralta et al., 1978; Streib, 1983, 1987; Rutkove et al., 1996; Fournier et al., 2004; Logigian et al., 2007; Daube und Rubin, 2009; Milone et al., 2012; Hanisch et al., 2013, 2014; Drost et al., 2015).

Komplexe repetitive Entladungen

Komplexe repetitive Entladungen (KRE) sind sich spontan entladende AP von einer Gruppe einzelner Muskelfasern, wobei sich wiederholend ein gleichmäßiges Entladungsmuster zeigt (Eisen und Karpati, 1971; Emeryk et al., 1974; Stöhr, 1978; Trontelj und Stålberg, 1983a; Nix et al., 1992).

Der genaue Entstehungsmechanismus der KRE ist noch nicht vollständig verstanden. Eine Hypothese ist, dass eine einzelne Muskelfaser als Schrittmacher dient und sich spontan entlädt. Dieses AP breitet sich dann aufgrund einer Instabilität der Muskelfasermembran ephaptisch zu einer benachbarten Muskelfaser aus (Trontelj und Stålberg, 1983a, b). Eine andere Hypothese geht davon aus, dass die KRE durch den Muskelspindelapparat durch eine ephaptische Übertragung von afferenten Fasern vom Typ II auf efferente γ - und β -Fasern erzeugt werden (Partanen, 2016).

Die Entladungsfrequenz einer KRE ist regelmäßig (<1-150Hz), beginnt und endet oft abrupt und zeigt pro KRE zwischen zwei und mehr als 50 Spikes (Stöhr, 1978; Trontelj und Stålberg, 1983a, b).

Die klinische Bedeutung von KRE ist nicht sicher geklärt. Sie finden sich bei chronisch neurogenen sowie chronisch myopathischen Erkrankungen (Emeryk et al., 1974; Fellows et al., 2003; Nix et al., 1992; Beydoun et al., 1993; Roth, 1994; Preston et al., 1996; Rowin und Meriggioli, 1999; Costa et al., 2005).

Myokyme Entladungen

Myokyme Entladungen sind seltene spontane Entladungen, die entweder auf eine fokale oder diffuse Übererregbarkeit des peripheren Nervs hinweisen. In der EMG zeigen sich Bursts von sich wiederholenden Potenzialen motorischer Einheiten (PME). Die Anzahl der Bursts variiert stark, von zweimal (Dubletten) bis über 100-mal (Multipletten), mit einer recht variablen Entladungsfrequenz von 5-150Hz (Albers et al., 1981; Gutmann, 1991, 2004).

Die Pathophysiologie der myokymen Entladungen ist nicht vollständig geklärt. Eine Hypothese geht von einer Übererregbarkeit der motorischen Axonmembran aus, aufgrund biochemischer Veränderungen in der Membran (Albers et al., 1981). Andere Hypothesen deuten darauf hin, dass spontane Entladungen im Axon oder im Zellkörper Aktivitätssalven auslösen und dass afferente Fasern benachbarte efferente Fasern stimulieren, wodurch ein sich selbst aufrechterhaltender Kreislauf entsteht (Rubin, 2019). Ionisiertes Kalzium (Brick et al., 1982) oder Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (Browne et al., 1994; Maddison et al., 1998; Gutmann et al., 2001a, b, 2004; Vernino und Lennon, 2001) finden ebenso als pathophysiologische Erklärung in der Literatur Erwähnung.

Der Ort, an dem die Entladungen initiiert werden variiert je nach Ort der Pathologie, nach Plexus-Bestrahlung eher an proximalen, bei demyelinisierenden PNP eher an distalen Stellen des Motoneurons (Albers et al., 1981; Gutmann, 2004). Gelegentlich sind myokyme Entladungen in der EMG mit klinisch sichtbaren Myokymien assoziiert, die als wellenförmig, wurmartige Bewegung unter der Haut erscheinen (Rubin, 2019).

Myokyme Entladungen finden sich unspezifisch bei einer Reihe von neurologischen Erkrankungen, wie etwa bei MND, antikörpervermittelten Erkrankungen spannungsabhängiger Kaliumkanäle (Isaacs Syndrom), pontinen Gliomen, Hirnnervenschädigungen, demyelinisierenden PNP, strahleninduzierten peripheren Nervenverletzungen, Karpaltunnelsyndrom, Bell'scher Lähmung, Syringobulbie und multipler Systematrophie (Harman und Richardson, 1954; Lambert et al., 1961; Matthews, 1966; Gutmann et al., 1969; Hjorth und Willison, 1973; Wasserstrom und Starr, 1977; Daube et al., 1979; Albers et al., 1981; Auger et al., 1984; Bettoni et al., 1988; Riaz et al., 1990; Gutmann, 1991; Lubbers et al., 1995; Poncelet et al., 1996; Shapiro et al., 1996; Maddison et al., 2000; Glenn und Ross, 2000; Chew et al., 2001; Gutmann et al., 2001a, b; Richardson und Weiss, 2009; Whaley und Rubin, 2010; Kizilay et al., 2011; Rison und Beydoun, 2011; Kong et al., 2011; Rauf et al., 2012; Shin et al., 2013; Ahmed und Simmons, 2015; Saitoh et al., 2016; Geraldès et al., 2017).

Neuromyotone Entladungen

Neuromyotone Entladungen (NME) sind hochfrequente, wiederkehrende, spontane Entladungen einer ME, aufgrund von Übererregbarkeit peripherer Nerven. Sie entstehen am ehesten distal entlang des motorischen Axons und nicht entlang der Muskelfasern (Stålberg und Trontelj, 1994), mit Frequenzen zwischen 150-300Hz (Daube, 2001; Gutmann et al., 2001a, b, 2004). Bei der Entstehung von NME spielen Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle eine wichtige Rolle. Diese beeinträchtigen die Funktion der Kaliumkanäle und destabilisieren dadurch die Nervenmembran, was zu einer motorisch-axonalen Übererregbarkeit führt (Sinha et al., 1991; Newsome-Davis und Mills, 1993; Shillito et al., 1995; Maddison et al., 1999; Arimura et al., 2002, 2005; Maddison, 2006; Kuwabara und Misawa, 2015). Demzufolge finden sich NME bei Kanalerkrankungen (Browne et al., 1994; Hart, 2000; Gutmann et al., 2004; Maddison, 2006; Ahmed und Simmons, 2015) und bei Übererregbarkeit peripherer Nerven, z.B. Isaacs Syndrom (Isaacs, 1961, 1967; Ahmed und Simmons, 2015) oder hereditären Neuropathien (Zimon et al., 2012; Caetano et al., 2014; Peeters et al., 2017).

Muskelkrämpfe

Ein Krampf ist eine schmerzhafte, unwillkürliche Kontraktion eines Muskels, der entweder spontan oder nach einer willentlichen Kontraktion des Muskels auftritt. Der Mechanismus der Krampfentstehung ist nicht vollständig bekannt. Einige Autoren gehen davon aus, dass er durch die spontane Entladung eines motorischen Nerven und nicht direkt durch den Muskel selbst entsteht (Miller und Layzer, 2005; Minetto et al., 2011, 2013). In der EMG zeigen sich hohe Entladungsfrequenzen von PME. Im Gegensatz zu willentlichen Muskelkontraktionen ist das Entladungsmuster der PME unregelmäßig mit einer größeren Variabilität der Interspikeintervalle (Minetto et al., 2009).

Die Auslöser für Muskelkrämpfe sind nicht spezifisch und können bei einer Vielzahl an neurogenen Störungen, aber auch bei gesunden Personen vorliegen (Miller und Layzer, 2005). Bedingungen, die Muskelkrämpfe begünstigen, sind Elektrolytstörungen, Medikamente (z.B. Diuretika, Pyridostigmin), neurogene Erkrankungen (z.B. MND, PNP) oder eine Übererregbarkeit peripherer Nerven (Rubin, 2019).

Vom zentralen Nervensystem erzeugte spontane EMG-Entladungen

Mehrere Arten von EMG-Entladungen können in einem ruhenden Muskel auftreten, die jedoch durch Erkrankungen bzw. Übererregbarkeit des zentralen Nervensystems verursacht sind. Dabei ist die Morphologie der Wellenform der Entladung normal.

Der Tremor ist eine unfreiwillige, zentral erzeugte Bewegungsstörung, die sich klinisch als rhythmische, sich wiederholende Bewegungen agonistischer und antagonistischer Muskeln manifestiert. Ein Tremor tritt am häufigsten an der Hand und den oberen Extremitäten auf, ist aber prinzipiell überall am Körper möglich. In der EMG zeigen sich normale PME, die wiederholt und regelmäßig generiert werden. Die Interburstfrequenz variiert in Abhängigkeit von der Tremorursache: Morbus Parkinson 4-7Hz, essentieller Tremor 5-8Hz, orthostatischer Tremor 13-18Hz (Rubin, 2019).

Ein Myoklonus ist eine plötzliche, kurze, unwillkürliche Bewegung eines Muskels. Es gibt viele Arten von Myoklonien, deren ursprüngliche Entstehung von der Hirnrinde bis hin zum Rückenmark reicht. In der EMG des kortikalen Myoklonus zeigen sich sehr kurze Ausbrüche von einer oder einigen wenigen PME, die typischerweise <50ms dauern (Shibasaki und Hallet, 2005). Die Ausbrüche feuern in einem unregelmäßigen Muster und können bei jedem Ausbruch in Länge und Morphologie der ME leicht variieren (Rubin, 2019). Subkortikal erzeugte Myoklonien können länger dauern als kortikal erzeugte Myoklonien (Rubin, 2019).

Dystonien weisen keine spezifischen elektrophysiologischen Merkmale auf. Die EMG zeigt normal erscheinende PME innerhalb des Muskels. Da diese jedoch spontan aus dem Zentralnervensystem erzeugt werden, wird typischerweise eine unvollständige Entspannung des Muskels beobachtet (Rubin, 2019).

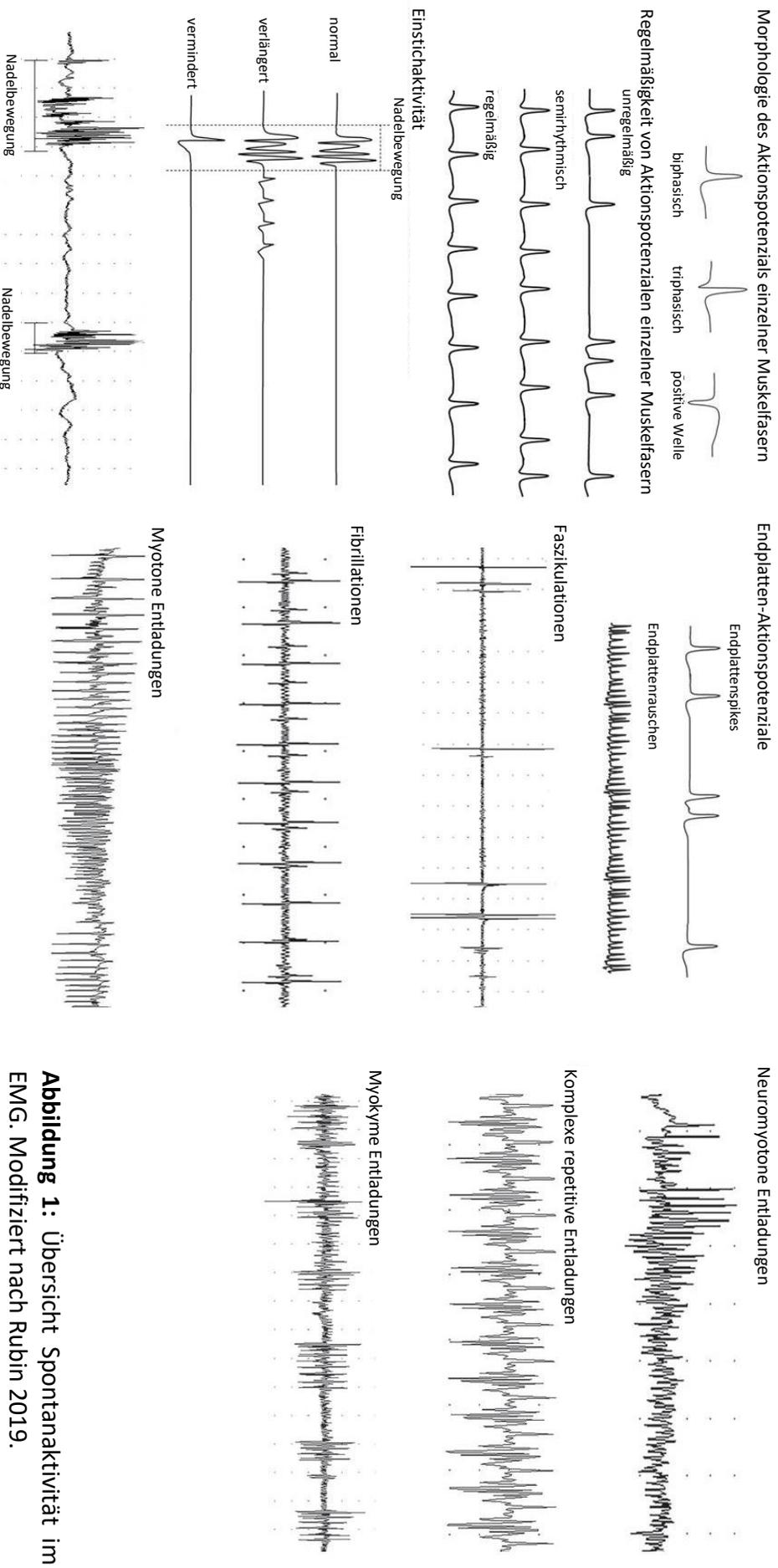


Abbildung 1: Übersicht Spontanaktivität im EMG. Modifiziert nach Rubin 2019.

2 Zielstellung

Für die paravertebrale Muskulatur sollen mittels konzentrischer Nadelelektrode Normwerte elektromyographischer Parameter erhoben und mit Parametern aus anderen Muskeln in Beziehung gesetzt werden.

Die erhobenen Normwerte der paravertebralen Muskulatur sollen der zukünftigen elektromyographischen Diagnostik sowie der Einordnung und Prognose von proximal betonten neuromuskulären Erkrankungen dienen.

Ausgewählte Formen pathologischer Spontanaktivität in elektromyographischen Untersuchungen mit konzentrischer Nadelelektrode sollen näher analysiert und mit Blick auf deren pathophysiologische Ätiologie interpretiert sowie klassifiziert werden. Zu den untersuchten Formen von pathologischer Spontanaktivität gehören spontane, kontinuierliche Einzelentladungen motorischer Einheiten sowie komplexe, repetitive Entladungen.

Die erhobenen Daten sollen zur Beurteilung der klinischen Relevanz von elektromyographischen Phänomenen der Übererregbarkeit motorischer Einheiten bei neuromuskulären Erkrankungen dienen und somit für die Einordnung und Prognoseabschätzung insbesondere von Neuropathien, aber auch von Myopathien hilfreich sein.

3 Eigene Originalarbeiten

3.1 Potenziale motorischer Einheiten im M. erector spinae durch konventionelle Nadelelektromyographie

Posa A, et al. Motor unit potentials of the erector spinae muscle by concentric needle electromyography. *Brain and Behavior* 2017.

Einleitung

Bei der Spinalen Muskelatrophie, einer neurogenen Erkrankung, und verschiedenen Myopathien sind vor allem proximal gelegene Muskeln, wie die Rumpfmuskulatur oder Muskeln im Schulter- und Hüftbereich, betroffen. Für die EMG mit konzentrischer NE wurden bisher nur für einige Muskeln Normwerte publiziert (M. biceps brachii, BB; M. vastus lateralis, VL) (McGill und Dorfman, 1985; Bischoff et al., 1994; Nandedkar et al., 1995; Barkhaus et al., 1997; Finsterer und Fuglsang-Frederiksen, 2000; Doherty und Stashuk, 2003; Podnar, 2009). Für die Rumpfmuskulatur liegen nur wenige EMG-Daten über PME vor (Travlos et al., 1995; Barkhaus, 1997; Tomasella et al., 2002). In Bezug auf konzentrische NE, wie sie im klinischen Alltag Verwendung finden, wurde bisher nur eine Studie an elf gesunden Probanden durchgeführt (Barkhaus et al., 1997). Im Folgenden soll diese diagnostische Lücke geschlossen werden.

Methodik

Eingeschlossen wurden gesunde, neurologisch unauffällige Probanden zwischen 18 und 60 Jahren. Ausschlusskriterien waren kognitive oder neuromuskuläre Defizite, ein Diabetes mellitus, eine hämorrhagische Diathese sowie eine Vormedikation. Untersucht wurden prospektiv bei 32 Freiwilligen (16 Frauen, 16 Männer) linksseitig der BB und VL sowie der M. erector spinae (ES) mittels konzentrischer NE (Einweg, 50mm×26Gauge, CareFusion, Teca™ elite, Madison, WI, USA; Aufzeichnungsfläche 0,07mm²), bei einer Filtereinstellung von 5Hz-5kHz (Neuroscreen™, Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland).

Die Probanden befanden sich für die Untersuchung des BB und des VL in Rückenlage. Für die Untersuchung des ES lagen die Probanden in Rechtsseitenlage, wobei der Rücken durch Flexion der Hüfte und des Kopfes maximal gebeugt wurde. Zur Untersuchung des ES wurde der thorakolumbale Übergang gewählt, da dieser im klinischen Alltag leicht und schnell zugänglich ist und dort erfahrungsgemäß keine radikulären Läsionen zu erwarten sind. Bei jedem untersuchten Muskel wurde das Vorhandensein von SA überprüft. Unter leichter Muskelanspannung wurden je Muskeleinstich ca. fünf PME als Videodatei aufgezeichnet und die PME-Parameter Amplitude, Dauer, Fläche unter der Kurve und Anzahl der Phasen analysiert, entsprechend früherer Arbeiten (Sonoo und Stålberg, 1993; Bischoff et al., 1994). Statistische Analysen wurden mit dem Kruskal Wallis Test, und dem Mann Whitney U Test *post hoc* durchgeführt.

Genehmigt wurde die Studie durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Nr. 2011-18).

Ergebnisse

Die männlichen Probanden waren $34,9 \pm 10,6$ Jahre ($n=16$), die weiblichen $31,9 \pm 9,8$ Jahre ($n=16$) alt. In keinem Fall wurde PS festgestellt. Im ES wurden 517 PME ($16,2 \pm 5,2$ pro Proband), im BB 539 PME ($16,9 \pm 5,3$) sowie im VL 627 PME ($19,6 \pm 5,7$) aufgezeichnet. Die Befunde für PME-Amplitude, -Fläche, -Dauer, -Phasenanzahl und -Size Index sind in Tabelle 1 und Abbildung 2 zusammengefasst.

Da sich für alle Parameter keine statistisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede fanden, erfolgte eine zusammengefasste Auswertung. Die Varianzanalyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Muskeln hinsichtlich Amplitude, Fläche, Dauer, Phasen und Size Index. Die *post hoc* Analyse zeigte, dass sich die Ergebnisse für ES und BB hinsichtlich Amplitude und Dauer nicht signifikant unterschieden, während beim ES die Werte für Fläche, Size Index und Phasenzahl im Vergleich zum BB signifikant größer waren (Abbildung 2). Alle im VL gemessenen PME-Werte waren im Vergleich zum ES und BB signifikant größer, mit Ausnahme der Anzahl der Phasen, die sich zwischen VL und ES nicht signifikant unterschieden (Abbildung 2).

Diskussion

PME-Parameter wie Amplitude, Dauer und Phasenanzahl werden in der Regel routinemäßig in der EMG neuromuskulärer Erkrankungen analysiert. Eine routinemäßige EMG der Rumpfmuskulatur wird in der Literatur vor allem bei entzündlichen Muskelerkrankungen oder MND empfohlen (Bromberg, 2004). Allerdings existieren für die Rumpfmuskulatur kaum EMG-Normwerte (Trojaborg, 2004).

Bisher liegt nur eine Studie vor, die auf einer kleinen Stichprobe von elf Probanden beruht, welche mit einer konzentrischen NE untersucht wurden (Barkhaus et al., 1997). Zwei weitere Studien wurden mit unipolarer NE durchgeführt (Travlos et al., 1995; Tomasella et al., 2002). Die hieraus resultierenden Daten können aufgrund der Unterschiede im Muskelvolumen, die zu den aufgezeichneten Potenzialen beitragen, nicht direkt mit denen von konzentrischen NE verglichen werden (Tabelle 1). Daher zielte die vorliegende Studie darauf ab, anhand einer größeren Stichprobe von 32 gesunden Probanden Normwerte für PME-Parameter mit konzentrischer NE im ES zu ermitteln.

Die PME-Parameter des ES sind denen des BB sehr ähnlich, wobei Amplitude, Dauer, und Fläche im Vergleich zum VL signifikant kleiner waren. Veränderungen der PME-Amplitude sowie -Fläche hängen entscheidend von der Volumendichte der Muskelfasern ab (Stålberg und Karlsson, 2001). Die Durchmesser der Muskelfasern vom Typ I und Typ II sind im VL größer als im ES und BB (Polgar et al., 1973). Die größeren Werte im VL für PME-Amplitude sowie -Fläche, im Vergleich zum BB und ES, können auf solche Unterschiede im Muskelfaserdurchmesser beruhen.

Unterschiedliche neuromuskuläre Erkrankungen zeigen eine überwiegende Beteiligung der proximal gelegenen Muskulatur. Die in der vorliegenden Studie erhobenen EMG-Normwerte paravertebraler Muskulatur können die Diagnostik, Einordnung und Prognoseabschätzung von neuromuskulären Erkrankungen erleichtern.

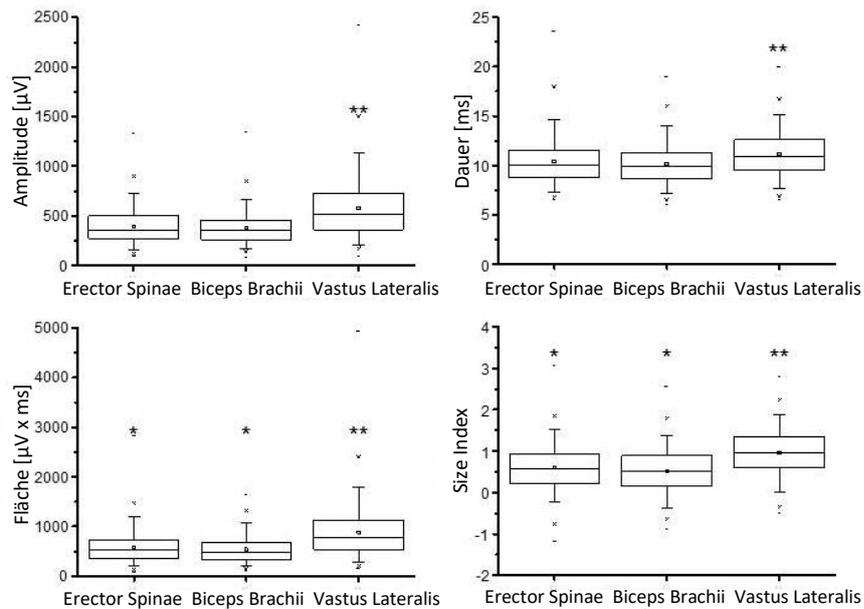


Abbildung 2: PME-Parameter im ES, BB und VL. Box, 25-75%; Whisker Interval, 5-95%; Linie, Median; - Minimum, Maximum. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

Tabelle 1: Mittelwerte (Standardabweichung) der PME-Parameter im ES, BB und VL im Vergleich zu bisherigen Studien.

Autor, Jahr	Amplitude (μV)	Fläche ($\mu\text{V} \times \text{ms}$)	Dauer (ms)	Phasen (n)	Size Index
M. erector spinae					
Vorliegende Arbeit	393 ± 174	585 ± 327	$10,4 \pm 2,4$	$3,23 \pm 0,94$	$0,60 \pm 0,56$
Travlos et al. 1995*	1300 ± 1298	n.b.	$5,2 \pm 2,1$	$4,7 \pm 2,2$	n.b.
Barkhaus et al., 1997					
Medial	563 ± 114	851 ± 317	$9,3 \pm 1,4$	$2,6 \pm 0,3$	n.b.
Lateral	462 ± 41	795 ± 76	$10,8 \pm 1,0$	$2,5 \pm 0,2$	n.b.
Tomasella et al., 2002 **	687 ± 228	n.b.	$12,5 \pm 1,9$	n.b.	n.b.
M. biceps brachii					
Vorliegende Arbeit	375 ± 162	538 ± 267	$10,1 \pm 2,1$	$2,98 \pm 0,76$	$0,51 \pm 0,53$
Bischoff et al., 1994	436 ± 115	n.b.	$9,9 \pm 1,4$	$2,62 \pm 0,31$	n.b.
Nandedkar et al., 1995	364 ± 296	603 ± 502	$10,6 \pm 5,0$	$2,14 \pm 0,99$	n.b.
Barkhaus et al., 1997	370 ± 151	622 ± 307	$10,4 \pm 1,1$	$2,1 \pm 0,2$	n.b.
Finsterer et al., 2000	214 ± 54	n.b.	$14,2 \pm 1,8$	n.b.	n.b.
Doherty et al., 2003	325 ± 84	n.b.	$10,8 \pm 1,5$	$2,5 \pm 0,2$	n.b.
M. vastus lateralis					
Vorliegende Arbeit	577 ± 304	881 ± 492	$11,1 \pm 2,3$	$3,19 \pm 0,81$	$0,96 \pm 0,55$
Bischoff et al., 1994	687 ± 239	n.b.	$11,7 \pm 1,9$	$3,04 \pm 0,28$	n.b.
Doherty et al., 2003	487 ± 137	n.b.	$12,9 \pm 1,7$	$2,7 \pm 0,2$	n.b.

n.b., nicht bestimmt. * Werte lumbaler paraspinaler Muskeln mittels unipolarer EMG-NE, Filtereinstellung 500Hz/10 kHz. ** Werte lumbaler paraspinaler Muskeln (L3-Segment) mittels unipolarer EMG-NE.

3.2 Spontane kontinuierliche Einzelentladungen motorischer Einheiten

Posa A, et al. Spontaneous continuous motor unit single discharges. Muscle and Nerve 2020.

Einleitung

Die Übererregbarkeit motorischer Einheiten (ÜME) kann sich durch eine Vielzahl von Phänomenen manifestieren, die mittels EMG aufgezeichnet werden können. Beispiele für ÜME sind Faszikulationen, myokyme Entladungen sowie NME. ÜME wurden bei Erkrankungen des Zentralnervensystems (Stiff Person Syndrom) (Auger, 1994), der Syringomyelie (Nogués und Stålberg, 1999), sowie bei Muskelspastizität nach Schlaganfall beschrieben (Gorassini et al., 2004).

Eine generalisierte ÜME kann bei MND (Whaley und Rubin, 2010) oder Autoantikörperblockaden axonaler Ionenkanäle (Isaac Syndrom) auftreten (Auger, 1994). Fokale ÜME finden sich bei verschiedenen Erkrankungen des peripheren Nervensystems (z.B. Kompressionsradikulopathie, Plexusläsion, fokal periphere Nervenläsion, PNP) (Albers et al., 1981; Levin et al., 1987).

In der folgenden Arbeit wird eine Form der ÜME mit spontanen, kontinuierlichen Einzelentladungen motorischer Einheiten (SKEME) beschrieben.

Methodik

1411 normabweichende EMG-Videoaufzeichnungen der klinischen elektrophysiologischen Abteilung der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Halle (Saale) (01.01.2001-12.06.2015) wurden auf das Vorhandensein von SKEME retrospektiv analysiert. Die EMG wurden mittels konzentrischer NE (Einweg, 50mm×26Gauge, CareFusion, Teca™ elite, Madison, WI, USA; Aufzeichnungsfläche 0,07mm²) durchgeführt, bei einer Filtereinstellung von 5Hz-5kHz (Neuroscreen™, Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland). Folgende Parameter wurden analysiert: Alter, Geschlecht, Diagnose, aufgezeichneter Muskel, ME-Entladungsrate (Hz), Variationskoeffizient der ME-Entladungen (aus 50 aufeinanderfolgenden SKEME) sowie PME-Amplitude und -dauer.

Für die Berechnung des Variationskoeffizienten wurden die Intervalle zwischen der stabilsten und der markantesten Spitzenkomponente gemessen. Statistische Analysen wurden mittels Kruskal Wallis Test und Mann Whitney U Test *post hoc* durchgeführt.

Genehmigt wurde die Studie durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Nr. 2017-108).

Ergebnisse

SKEME wurden in 24 EMG-Videoaufzeichnungen von 14 Patienten identifiziert (Abbildung 3). Klinische Daten sowie EMG-Parameter sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Patienten waren $61,1 \pm 15,1$ Jahre alt (Range, 32-81; 7 Männer, 7 Frauen). Mit Ausnahme eines Patienten mit Stiff Limb Syndrome (SLS) und eines Patienten mit Calpainopathie lagen bei allen Patienten neurogene Erkrankungen vor (MND, n=3; verschiedene periphere Nervenstörungen, n=9).

SKEME traten in verschiedenen Muskeln und für gewöhnlich maximal zweimal pro Patient auf. Bei einem Patient mit HINT 1 PNP (Histidine Triad Nucleotide binding Protein 1) wurden sieben verschiedene SKEME in zwei verschiedenen Muskeln registriert. Die beteiligten PME entluden sich kontinuierlich mit einer Rate von etwa 6Hz ($6,3 \pm 4,0$; Range, 1,3-18,1). Der Variationskoeffizient betrug $3,5\% \pm 1,7\%$. SLS (18,1Hz), MND (15,5 Hz) sowie chronisch-entzündliche, demyelinisierende PNP (11,7Hz) zeigten relativ hohe PME-Entladungsraten. Kennedy Syndrom (1,3Hz), Calpainopathie (1,7Hz) sowie PNP beim Sjögren Syndrom (3,1Hz) zeigten besonders niedrige PME-Entladungsraten.

Es bestand eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Variationskoeffizienten und der PME-Entladungsrate (Abbildung 4; $p < 0.01$). Die PME-Amplituden lagen überwiegend im Normbereich ($0,29 \pm 0,22$ mV). Die PME-Dauer war länger als normal ($20,3 \pm 12,7$ ms). Eine Blockierung innerhalb der PME war in acht, ein vermehrtes Jittern in zwölf Fällen vorhanden (Abbildung 5; $p < 0.005$).

Diskussion

Im Gegensatz zum ÜME-Phänomen der myokymen Entladung, die aus Bursts von zwei, drei oder mehr PME aus derselben ME bestehen, sind SKEME auf einzelne PME beschränkt, die sich in relativ konstanten Intervallen wiederholen. SKEME wurden bei neurologisch funktionell Erkrankten bisher nicht beobachtet (Auger, 1994), weshalb SKEME sehr wahrscheinlich abnormale Phänomene der ÜME darstellen.

In der hier vorgestellten Studie waren die Mehrzahl der Diagnosen neurogene Erkrankungen. Ein Patient litt an einer Calpainopathie, wobei hier neurogene Phänomene in der EMG nicht ungewöhnlich sind (Starling et al., 2003). Ein anderer Patient litt am SLS. Hier wurden in früheren Publikationen bereits ÜME-Phänomene in Form von myokymen Entladungen beschrieben (Auger, 1994).

Die PME der SKEME konnten aufgrund ihrer langen Dauer und der zeitlichen Streuung der Potenziale mehrheitlich als Reinnervationspotenzial identifiziert werden. In PME mit normaler Dauer zeigte sich eine gestörte neuromuskuläre Übertragung in Form einer Blockierung oder eines vermehrten Jitterns, wobei Jitter häufiger auftraten, wenn die PME-Dauer pathologisch verlängert war (Abbildung 5). Sowohl die Zunahme von Jitter, als auch das Vorhandensein von PME mit verlängerter Dauer sprechen dafür, dass die axonale Aussprossung, zumindest bei peripher neurogenen Schädigungen, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von SKEME spielt. Zudem hat sich gezeigt, dass die Expression von Ionenkanälen in den Wachstumsbereichen von aussprossenden peripheren Nervenaxonen verändert ist (Shim und Ming, 2010). Solche Veränderungen der Ionenkanalexpression können für die Erzeugung motorisch axonaler SA von Bedeutung sein. Die SKEME-Frequenz von etwa 6Hz entspricht vermutlich den spezifischen Depolarisationseigenschaften der beteiligten Ionenkanäle.

Im Gegensatz zu anderen PS (z.B.: Fibrillationen, positive scharfe Wellen), die durch eine Konstanz in der Wiederholungsrate der Entladungen gekennzeichnet sind, zeigen SKEME eine weniger konstante Entladungsrate (Variationskoeffizienten $3,5\% \pm 1,7\%$).

Ob diese leichte Variabilität der SKEME auf Unterschiede in den depolarisierenden Membranströmen durch Membranionenkanäle, auf eine inkonstante Ausbreitung von AP oder auf Unterschiede in den Freisetzung von Transmitterquanten in den synaptischen Spalt zurückzuführen ist, müssen zukünftige Arbeiten klären.

Die Ähnlichkeiten der SKEME-Befunde bei neurogenen Schädigungen zum SLS könnten auf eine pathophysiologische Ähnlichkeit bei der axonalen Aussprossung zurückzuführen sein. Der in der vorliegenden Studie erhobene Variationskoeffizient ($3,5\% \pm 1,7\%$) ist kleiner als jene, die für freiwillig rekrutierte ME bisher beschrieben wurden (9-47%) (Mottram et al., 2005). Dieser Unterschied der Variationskoeffizienten kann der Identifizierung von freiwillig rekrutierten ME dienen, wie bei nicht vollständig entspannten Patienten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SKEME das Spektrum der bisher bekannten ÜME-Phänomene erweitern. Dabei treten SKEME bei einem ähnlichen Spektrum von neuromuskulären Erkrankungen auf, wie das bisher bekannte ÜME-Phänomen der myokymen Entladung.

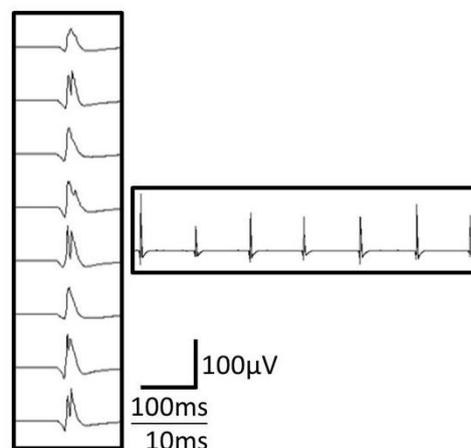


Abbildung 3: Konzentrische Nadel-EMG. Beispielhafte Darstellung einer SKEME, als Zeichen der ÜME. Links: Kaskadendarstellung. Rechts: fortlaufende Darstellung.

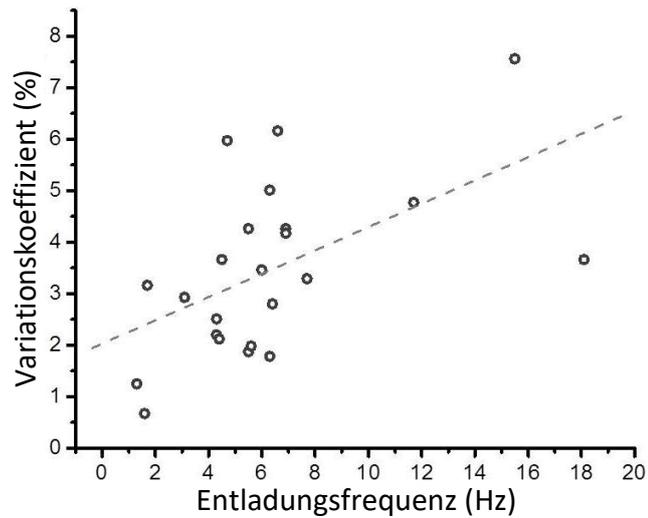


Abbildung 4: Darstellung der Abhängigkeit des Variationskoeffizienten von der Entladungsfrequenz von SKEME. Zunahme des Variationskoeffizienten mit zunehmender Entladungsfrequenz. Gestrichelte Linie, lineare Regressionsgerade.

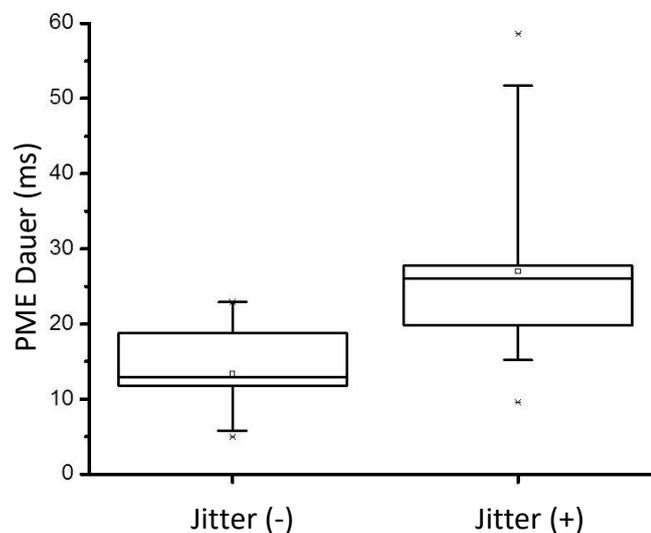


Abbildung 5: PME-Dauer für PME ohne (links) und mit (rechts) erhöhtem Jitter. PME mit erhöhten Jitter dauern länger, als PME ohne erhöhten Jitter, als Hinweis auf eine axonale Aussprossung. Box, 25-75%; Whisker Interval, 5-95%; Linie, Median; - Minimum, Maximum.

Tabelle 2: Zusammenfassung der klinischen Daten und der SKEME-Parameter.

Geschlecht	Alter	Diagnose	Muskel	Ereignisse	Frequenz (Hz)
w	75	MND	GM	2	5,5; 6,3
w	62	MND	VM	1	15,5
m	41	MND	GM	1	1,3
m	78	Mononeuropathie	APB	1	6,0
m	64	Muskeldystrophie	BB	1	1,7
m	69	Plexusneuropathie	TB	2	4,5; 4,7
w	63	Plexusneuropathie	TA	1	6,9
w	64	Plexusneuropathie	BB	1	7,7
m	81	Polyneuropathie	TA	1	1,6
m	68	Polyneuropathie	BB	1	3,1
m	53	Polyneuropathie	TA	2	6,6; 11,7
w	39	PNP HINT1	TA, GM	7	TA: 4,3; 4,3; 4,4; 5,5; GM: 5,6; 6,4; 6,9
w	73	Radikulopathie	DI	1	6,3
w	32	Stiff Limb Syndrom	TA	1	18,1

APB, M. abductor pollicis brevis; BB, M. biceps brachii; EMG, Elektromyographie; DI, M. dorsal interosseous I Hand; GM, M. gastrocnemius; HINT1, Histidine Triad Nucleotide Binding Protein 1; m, männlich; MND, Motor Neuron Disease; PNP, Polyneuropathie; TA, M. tibialis anterior; TB, M. triceps brachii; VM, M. vastus medialis; w, weiblich.

3.3 Komplex repetitive Entladungen als Zeichen der axonalen Reinnervation

Posa A, et al. Complex repetitive discharges, a sign of motor axonal reinnervation? Brain Sciences 2020.

Einleitung

Eine Unterform von PS in der EMG sind KRE (Partanen, 2016) (Abbildung 6). KRE wurden bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen, wie metabolischen Myopathien, Muskeldystrophien, MND und Läsionen von Nervenwurzeln, Nervengeflechten oder peripheren Nerven beschrieben (Trontelj und Stålberg, 1983a; Fellows et al., 2003). Der Beginn sowie das Ende von KRE sind für gewöhnlich abrupt, wobei KRE durch den Nadeleinstich ausgelöst werden können (Stöhr, 1975; Roth, 1994; Fellows et al., 2003; Daube und Rubin, 2009).

In einer Einzelfaser-EMG-Studie schlugen Trontelj und Stålberg (1983) vor, dass KRE durch ephaptische Kontakte zwischen Muskelfasern erzeugt werden (Trontelj und Stålberg, 1983a). Andere Arbeiten berichteten, dass KRE nach einer Nervenblockade durch Lokalanästhesie persistieren (Stöhr, 1978), eine Vorbehandlung des Muskels mit Botulinumtoxin jedoch zu einer teilweisen Aufhebung von KRE führen kann (Nix et al., 1992; Costa et al., 2005). Dieser Befund spricht für eine präsynaptische Beteiligung beim Auftreten von KRE. Andere Arbeiten beschreiben Blockierungen bei KRE, was für einen myo-axonal ephaptischen Ursprung der KRE sprechen würde (Partanen, 2016).

Gegenwärtig gibt es somit verschiedene Hypothesen bezüglich der Pathogenese von KRE. In der vorliegenden Studie wurden daher KRE in der EMG analysiert, um mehr über dieses Phänomen zu erfahren. Insbesondere sollte geklärt werden, ob KRE ausschließlich ephaptisch aus Muskelfasern generiert werden oder ob eine axonale Reinnervation von motorischen Nerven ursächlich ist.

Methodik

1411 normabweichende EMG-Videoaufzeichnungen der klinischen elektrophysiologischen Abteilung der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Halle (Saale) (01.01.2001-12.06.2015) wurden auf das Vorhandensein von KRE retrospektiv analysiert. Die EMG wurden mittels konzentrischer NE (Einweg, 50mm×26Gauge, CareFusion, Teca™ elite, Madison, WI, USA; Aufzeichnungsfläche 0,07mm²) durchgeführt. Die Filtereinstellung betrug 5Hz-5kHz (Neuroscreen™, Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland).

Folgende Parameter wurden analysiert: Alter, Geschlecht und Diagnose (neurogene oder myogene Störung), basierend auf klinischen Untersuchungs-, Labor-, Elektrophysiologie-, Bildgebungs- und Biopsiebefunden. Des Weiteren wurden erfasst: betroffener Muskel, KRE-Dauer und -Amplituden, Potenzial-Typ (fibrillierende und positiv scharfe Potenziale), Zeitintervall zwischen den KRE-Zyklen, Gesamtzahl der einzelnen Spikes innerhalb eines Zyklus, Anstiegszeit einzelner Entladungen, Dauer der potenzialfreien Zeitintervalle, Blockierungen sowie Jitter (Abbildung 7). Um die Stabilität der Spikes in den KRE-Zyklen zu untersuchen, wurde eine Peak-Triggerung sowie eine Kaskadendarstellung verwendet (Abbildung 8).

Statistische Analysen wurden mittels Statistica Version 10 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) durchgeführt. Für den Vergleich von mehr als zwei Stichproben wurde der Kruskal Wallis Test (nichtparametrische Varianzanalyse), für die *post hoc* Analyse der Mann Whitney U Test und für die Analyse der nominalen Variablen das Fisher Freeman Halton Äquivalent (Exakter Fisher Test) verwendet.

Genehmigt wurde die Studie durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Nr. 2017-108).

Ergebnisse

Bei 54 Patienten fanden sich 108 KRE (56,4±12,9 Jahre; 28 Frauen: 59,4±11,7 Jahre, 26 Männer: 53,2±13,7 Jahre). 39 Patienten hatten neurogene Erkrankungen (59,1±13,0 Jahre): radikuläre Syndrome (n=17), MND (n=13), PNP (n=6), Mononeuropathien (n=3).

Bei 14 Patienten lagen myogene Störungen vor ($48,9 \pm 10,6$ Jahre): Gliedergürtel-Muskeldystrophien ($n=7$), Myositiden ($n=2$), myotone Dystrophie Typ 2 ($n=1$), distale Myopathie ($n=1$), nicht spezifizierte Myopathien ($n=3$). Patienten mit myogenen Störungen waren signifikant jünger als Patienten mit neurogenen Störungen ($p < 0,02$). Ein Patient mit Morbus Pompe (45 Jahre) wurde aufgrund des Mischbildes neurogener sowie myogener Störung ausgeschlossen.

KRE wurden in folgenden Muskeln detektiert (neurogen/myogen): Biceps brachii 14/3, Erector spinae 11/3, Tibialis anterior 7/1, Trapezius 2/0, Vastus lateralis 1/6, Gastrocnemius 1/1, Brachioradialis 1/0, Iliopsoas 1/0, Gluteus medius 1/0. Die Anzahl an KRE pro Muskel unterschied sich nicht signifikant zwischen neurogenen und myogenen Erkrankungen.

Die Analyse der KRE-Parameter ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Anzahl der Spikes pro KRE-Zyklus unterschied sich signifikant zwischen neurogenen und myogenen Erkrankungen. Jitter waren bei neurogenen Erkrankungen signifikant häufiger als bei myogenen Erkrankungen. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Spikes pro KRE und der maximalen Amplitude eines KRE-Zyklus (Kendall's tau=0,29, $p < 0,000013$). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der KRE-Komponenten und der entsprechenden Zyklusdauer (Kendall's tau=0,38, $p < 0,000001$).

Diskussion

In etwa einer von 150 EMG zeigten sich KRE als Zeichen von PS. Dies deckt sich mit Daten früherer Studien (Stöhr, 1975). Mittels Einzelfaser-EMG haben Trontelj und Stålberg (1983) vorgeschlagen, dass KRE ephaptisch von einer Muskelfaser zur nächsten Muskelfaser entstehen (Trontelj und Stålberg, 1983a).

Die hier vorgelegte Daten mit konzentrischer NE wecken Zweifel an dieser Hypothese, da (a) die Anzahl der Spikekomponenten pro KRE-Zyklus zwischen neurogenen und myogenen Erkrankungen signifikant unterschiedlich war, (b) lange Ruhephasen innerhalb sowie zwischen KRE-Zyklen vorlagen, (c) Blockierungen und Jitter nachweislich waren und (d) die Amplituden der Spikes innerhalb desselben KRE-Zyklus erheblich variierten.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird ein neues ätiologisches Konzept skizziert, wonach KRE durch einen ephaptischen Kontakt zwischen einer Muskelfaser und der sie innervierenden ME entstehen. Dies kann geschehen, wenn Nervenfasern demyelinisiert vorliegen. Die Beobachtung, dass KRE durch Botulinumtoxin gehemmt werden (Nix et al., 1992; Costa et al., 2005) steht im Einklang mit diesem neuen Konzept zur KRE-Entstehung. Botulinumtoxin wird präsynaptisch aufgenommen und vermindert die neuromuskuläre Kommunikation (Hallett, 2018). Die Anzahl der Spikes bei neurogenen KRE war im Vergleich zu myogenen KRE signifikant höher. Dieser Unterschied kann nicht durch eine ephaptische Verbreitung von KRE von einer Muskelfaser zur nächsten erklärt werden. Vielmehr passt hierzu der Unterschied zwischen der Anzahl von Muskelfasern pro innervierender ME bei neurogenen und myogenen Erkrankungen.

Bei dystrophischen Myopathien nimmt die Anzahl der Muskelfasern pro ME ab, während bei Neuropathien die entsprechende Anzahl zunimmt, da bei neurogenen Erkrankungen Muskelfasern deren Axone zugrunde gehen durch axonale Aussprossung von noch funktionsfähigen ME versorgt werden. Zudem sind Blockierungen sowie Jitter Anzeichen einer axonalen Aussprossung als Versuch der Reinnervation bei gestörter neuromuskulärer Übertragung (Stålberg und Thiele, 1972; Sanders und Stålberg, 1996). Die hier analysierten KRE zeigten in 36% Blockierungen und in 27% ein Jittern (Abbildung 8).

Eine Demyelinisierung von Nerven führt zu einer verzögerten Ausbreitung des AP, da die Fortleitung von einem Ranvierschen Schnürring zum nächsten gestört wird. In diesem Zusammenhang fällt in der vorliegenden Studie auf, dass KRE-Zyklen durch potenzialfreie Perioden, die 700ms und länger anhalten, unterbrochen werden (Abbildung 6).

Solch lange Ruheperioden wären für eine elektrische Kopplung zwischen Muskelfasern untypisch. Ferner hängen Anstiegszeiten von EMG-Potenzialen vom Abstand zwischen Muskelfaser und Elektroden Spitze ab. Die Anstiegszeit nimmt mit der Abnahme der Distanz zwischen Muskelfaser und Nadelspitze ab und umgekehrt. Unterschiede in den Anstiegszeiten benachbarter Potenziale innerhalb desselben KRE-Zyklus können durch eine räumliche Ausbreitung der AP motorischer Axone entstehen (Abbildung 8; Tabelle 3). Dabei kann eine größere Fläche der Potenzialausbreitung das Ergebnis eines Reinnervationsprozesses sein. Diese Reinnervation wäre eine Erklärung für die zeitliche Streuung der Spikes innerhalb eines KRE-Zyklus.

KRE werden im klinischen Alltag relativ häufig während Reinnervationsprozessen beobachtet (z.B. bei MND). Wenn Muskelfasern durch axonale Aussprossung reinnerviert werden, zeigt sich nach einiger Zeit zumeist keine PS mehr. So zeigten EMG $8,5 \pm 2,5$ Jahre nach Nerven transplantation (N. accessorius auf N. suprascapularis bei Armplexusläsion) bei elf Patienten chronisch neurogene Veränderungen, aber keine PS (Gmeiner et al., 2015).

Die hier vorgebrachten Daten zeigen, dass die Anzahl der Spikes in einer KRE nicht gleichmäßig verteilt war (Abbildung 9). Auch dies spricht für die Annahme der elektrischen Kopplung einer Muskelfaser an verschiedene Stellen der Äste eines Axons und somit für eine myo-axonale Ätiologie der KRE. KRE können sich über längere Zeiträume mit einer konstanten Frequenz entladen. In der vorliegenden Studie wurde eine KRE mehr als sieben Minuten lang aufgezeichnet. Es könnte sein, dass diese lange Persistenz auf eine Schrittmacheraktivität in der Muskelfaser zurück zu führen ist (Abbildung 10). Im Gegensatz hierzu entladen sich in motorischen Axonen generierte PS, wie z.B. SKEME, weniger lang und weniger konstant (Posa et al., 2020a).

Ziel der vorliegenden Studie war, die pathophysiologischen Umstände unter denen KRE in der EMG auftreten besser zu verstehen. Die hier erbrachten Ergebnisse sprechen dafür, dass KRE hauptsächlich auf eine myo-axonale ephaptische Erregung zurück zu führen sind, wobei eine sich spontan entladende Muskelfaser mit einem reinnervierenden, demyelinisierten motorischen Axon in Kontakt steht. Daher können KRE als Zeichen eines motorisch-axonalen Reinnervationsprozesses angesehen werden.

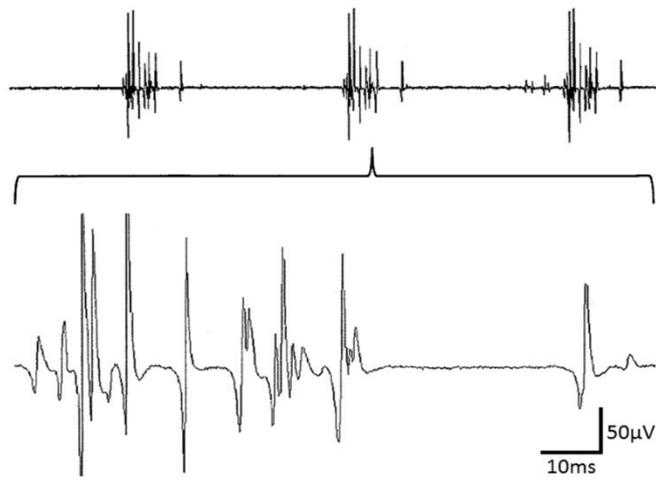


Abbildung 6: KRE-Zyklus mit mehreren Spikes und großem potenzialfreien Intervall.

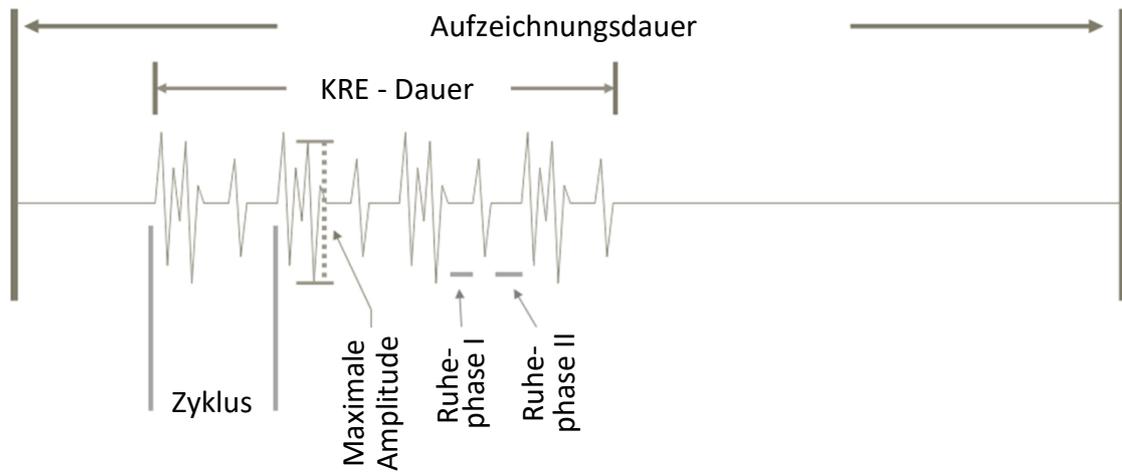


Abbildung 7: Schematische Darstellung und Beschreibung einer KRE.

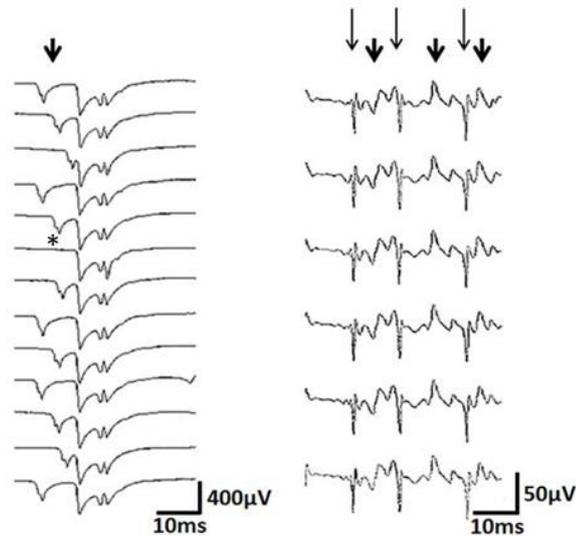


Abbildung 8: KRE, kaskadenartig dargestellt, mit Blockierung (links;*) und Jitter (rechts; Pfeile). Der Jitter besteht aus mindestens zwei Potenzialen, die zusammen jittern. Wechsel zwischen hochfrequenten (lange Pfeile) und niederfrequenten Spikes (kurze Pfeile), entsprechend nadelnahen und nadelfernen Spikes, als Zeichen einer myo-axonal-ephaptischen Übertragung.

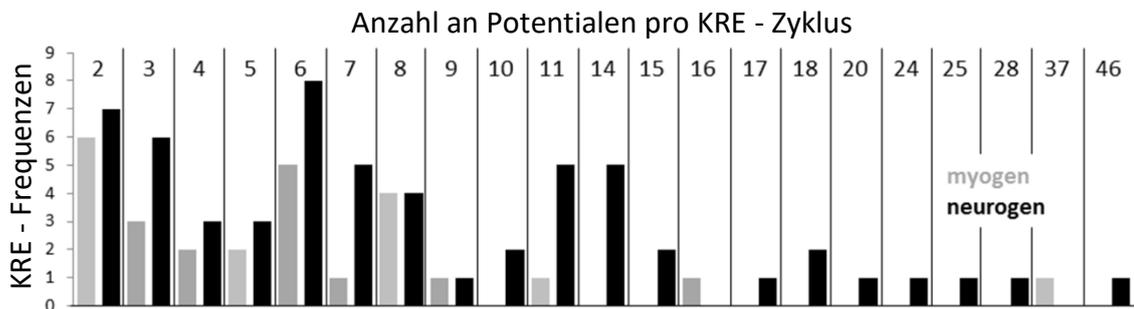


Abbildung 9: KRE-Frequenzen entsprechend der Anzahl an Einzelkomponenten, die einen KRE-Zyklus bilden, bei neurogenen (schwarze Säulen) und myogenen Störungen (graue Säulen). Die Frequenzen sind nicht gleichmäßig verteilt, sondern vermehrt bei 2, 3, 6, 7, 8, 11 und 14 Einzelkomponenten, als Zeichen myo-axonaler Kontaktpunkte innerhalb des Axonenbaums.

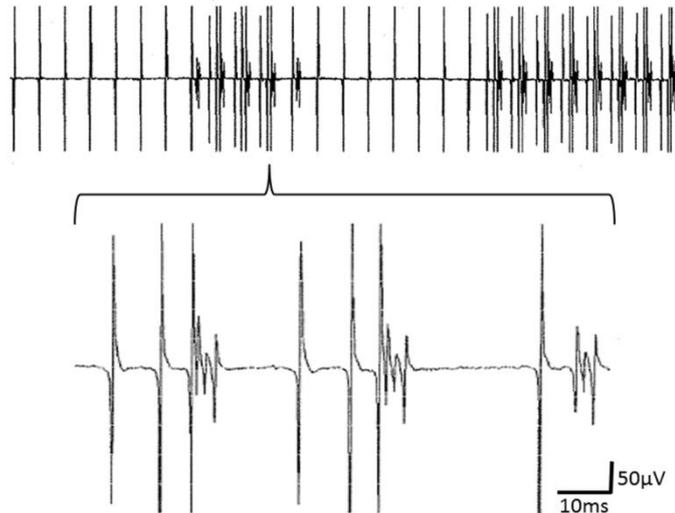


Abbildung 10: Oben: KRE und Fibrillationspotenzial. Unten: Vergrößerung KRE.

Tabelle 3: Zusammenfassung der KRE-Daten

	Neurogene Gruppe	Myogene Gruppe	Beide Gruppen
Spike - Komponenten (n)	9,3 ± 7,8 (2-46)*	6,3 ± 6,2 (2-37)*	8,4 ± 7,4 (2-46)
Fibrillationspotenziale (n)	7,8 ± 6,7 (0-37)** ₁	4,3 ± 2,9 (0-12)** ₂	6,7 ± 6,0 (0-37) ₃
Positiv scharfe Wellen (n)	1,5 ± 2,0 (0-9) ₁	1,0 ± 1,7 (0-6) ₂	1,4 ± 1,9 (0-9) ₃
Maximale Amplitude (µV)⁴	247 ± 190 (10-1000)	181 ± 125 (20-675)	225 ± 175 (10-1000)
Zyklus - Zeitintervall (ms)	47,7 ± 48,5 (7-372)	76,3 ± 149,2 (8-748)	55,4 ± 92,5 (7-748)
Potenzialfreie Intervalle (ms)	12,6 ± 25,2 (0-176)	45,2 ± 145,6 (0-725)	22,4 ± 84,4 (0-725)
KRE - Dauer (s)	27,3 ± 52,8 (1-420)	32,8 ± 103,2 (0,5-600)	28,8 ± 71,9 (0,5-600)
Räumliche KRE - Streuung	13 von 73	6 von 33	19 von 106
Konstante KRE	51 von 73	25 von 33	76 von 106
Verschiedene Spike-Anstiegszeiten	13 von 73	6 von 33	19 von 106
Jitter	26 von 71*** ₁	1 von 30*** ₂	27 von 101
Blockierungen	27 von 71 ₁	9 von 30 ₂	36 von 101

Insgesamt 108 KRE. Ein Patient mit Morbus Pompe wurde ausgeschlossen, da sich neurogene und myogene Veränderungen zeigten. Die Tabelle enthält daher 106 KRE. 73 neurogene, 33 myogene Erkrankungen. Ausschluss von KRE, wenn durch überlappende Spike-Komponenten keine Unterscheidung zwischen Fibrillationspotenzialen und positiven scharfen Wellen getroffen werden konnte: 1) 2 von 73 KRE, 2) 3 von 33 KRE. 3) Verlust von 2 KRE bei neurogenen und 3 KRE bei myogenen Patienten, daher Stichprobe n=101. 4) Maximalwerte der Amplituden wurden möglicherweise aufgrund von Sättigungseffekten bei der Aufzeichnung bei 50 µV/Division unterschätzt. *, p<0,05; **, p<0,005; ***, p<0,0005.

3.4 Jitter-Phänomene in konventioneller Nadelelektromyographie

Posa A, et al. Jitter patterns in conventional concentric needle electromyography recordings of regenerating motor units. *Muscle and Nerve* 2020.

Einleitung

Eine ME besteht aus einem Motoneuron und allen Muskelfasern, die durch dieses Neuron innerviert werden. Wenn AP von zwei Muskelfasern derselben ME mit Einzelfaserelektroden aufgezeichnet werden, ist das Zeitintervall zwischen den aufgezeichneten AP von einer Entladung zur nächsten normalerweise relativ konstant (Stålberg et al., 1971). Unter bestimmten normabweichenden Bedingungen (z.B. Myasthenia gravis, pathologische Aussprossung motorischer Axone) kann dieses Zeitintervall inkonsistent variieren. Dieses Phänomen wird als "Jitter" bezeichnet, bzw. es wird davon gesprochen, dass die Potenziale „jittern“. Jitter werden normalerweise mit Einzelfaser-NE und mit speziellen Filtereinstellungen analysiert, um die Untersuchung auf nur wenige benachbarte Muskelfasern zu beschränken. Die bisherige Lehrmeinung geht davon aus, dass der Grad des Jitters von AP mit dem Grad an Zuverlässigkeit der synaptischen Übertragung in der ME zusammenhängt (Stålberg et al., 1971; Trontelj et al., 1986). Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein anderer pathophysiologischer Mechanismus der Entstehung von Jitter, als bisher in der Literatur angenommen, vorliegt. Dabei werden Jitter an anderer Stelle als den synaptischen Übergängen generiert, nämlich an demyelinisierenden Axonen motorischer Nerven.

Methodik

Bei früher beschriebenen SKEME (Posa et al., 2020a) wiesen vier Potenziale von vier verschiedenen Patienten eigenartige Jittermuster auf, die in der vorliegenden Arbeit weiter analysiert wurden. Bei einem 72-jährigen Patienten (#1) wurde der M. triceps brachii ein Jahr nach Armplexusläsion untersucht. Bei einer 70-jährigen Patientin mit Beinplexusläsion, nach Bestrahlung eines Gebärmutterhalskrebses, wurde der M. tibialis anterior untersucht (#2). Bei einer 68-jährigen Patientin wurde der M. triceps brachii mit Armplexuslähmung, nach Bestrahlung eines Brustkrebses, untersucht (#3).

Ein viertes PME zeigte jitternde Satellitenpotenziale im M. abductor digiti quinti bei einem 79-jährigen Patienten (#4) mit multipler Mononeuropathie unbekannter Ätiologie.

Die PME-Daten der vorliegenden Studie entstammen diagnostischen EMG der klinischen elektrophysiologischen Abteilung der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Halle (Saale). Alle PME wurden mit konzentrischen NE (Einweg, 50mm× 26Gauge, CareFusion, Teca™ elite, Madison, WI, USA; Aufzeichnungsfläche 0,07mm²) erfasst, bei einer Filtereinstellung von 5Hz-5kHz (Neuroscreen™, Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland). Die mittlere konsekutive Differenz (MKD) wurde im Fall der SKEME von Patient 1-3 aus 30 aufeinanderfolgenden Entladungen bestimmt. Für die PME des vierten Patienten wurde die MKD aus 18 Potenzialen ermittelt.

Genehmigt wurde die Studie durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Nr. 2017-108).

Ergebnisse

Drei der vier PME zeigten eine stark erhöhte zeitliche Streuung ihrer Potenziale. Im vierten PME wurde ein kleines Satellitenpotenzial im Anschluss zum Hauptpotenzial detektiert. Die vier PME zeigten unterschiedliche Muster von erhöhtem Jitter.

Die PME des ersten Patienten setzten sich aus zahlreichen Einzelpotenzialen zusammen, die alle relativ zueinander "chaotisch" jitterten. Die MKD der zwei größten Potenzialkomponenten innerhalb dieses PME betrug 9,3ms. Die PME des zweiten Patienten bestanden aus zwei aufeinanderfolgenden Gruppen verstreuter Potenziale, die alle relativ zueinander mit einer MKD von 2,0ms jitterten. Die PME beim dritten Patienten bestanden aus drei aufeinanderfolgenden Potenzialgruppen (PG). Zwei dieser PG wiesen einen relativ geringen Jitter auf, während eine dritte PG im Vergleich zu den beiden anderen PG einen erhöhten Jitter zeigte. Die MKD relativ zur ersten PG betrug 3,3ms. Die PME des vierten Patienten zeigten ein jitterndes Satellitenpotenzial mit einem MKD von 0,6ms.

In der hierzu bei *Muscle and Nerve* publizierten Arbeit sind vier Videodateien mit Jitterphänomenen zu finden (Posa et al., 2020b).

Diskussion

Alle vier hier vorgebrachten PME zeigten Anzeichen von Dysmyelinisierung / Remyelinisierung, d.h. eine zeitliche Streuung der Potenzialwellen. Bei den ersten drei PME (Videos 1-3; Abbildung 11a-c) war die zeitliche Streuung markant. Das Satellitenpotential der PME beim vierten Patienten (Video 4; Abbildung 11d) entspricht einer fast abgeschlossenen Reinnervation mit nur einem kleinen Axonzweig der nicht vollständig remyelinisiert wurde.

Die hier aufgezeigten vier PME zeigten spezifische Unterschiede in ihren Jittermustern. In den PME beim ersten Patienten war ein chaotischer Jitter aller Potenziale zu sehen. Es stellt sich die Frage, ob ein solch exzessiver Jitter aus Anomalien der neuromuskulären Verbindung oder aus einer Dysmyelinisierung oder aus beidem resultiert. Tatsächlich ist es vorerst schwierig, diese beiden Pathologien der Entstehung von Jitter prinzipiell zu trennen. Allerdings übersteigt das Ausmaß des Jitters in vorliegender Studie mit einer MKD von mehr als 9ms bei weitem die MKD-Werte, die für neuromuskuläre Störungen in Einzelfaser-EMG bisher in der Literatur beschrieben wurden (z.B. Myasthenia gravis <1ms) (Blom und Ringqvist, 1971; Stålberg und Ekstedt, 1974). Daher sind für die vorliegende Studie nicht-synaptische Einflüsse, fernab der neuromuskulären Verbindung, bei der Jitterexpression der PME eher anzunehmen. Denn wenn alle Potenziale innerhalb einer ME gegeneinander jittern, wie bei Patient 1, ist eine weit verbreitete Dysmyelinisierung / Remyelinisierung in allen Axonästen entlang der gesamten Axonverzweigungen als Ursache für die Entstehung von Jitter anzunehmen (Abbildung 11a).

Bei den PME von Patient 2 und 3 jittern verschiedene PG relativ zueinander. In den PME von Patient 2 können zwei solcher PG unterschieden werden (Abbildung 11b). In den PME von Patient 3 sind drei solche PG vorhanden (Abbildung 11c).

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses gemeinsame Jittern einer ganzen PG relativ zum restlichen Teil der PME synaptischen Ursprungs ist, da die beteiligten PG am ehesten zu getrennten Axonästen gehören. In diesem Fall scheint eine Dysmyelinisierung im proximalen Teil einer dieser Axonäste die Hauptquelle für den exzessiven Jitter zu sein. Würde man einen rein synaptischen Ursprung des Jitters in den PME der Patienten 2 und 3 in Betracht ziehen, so wie bisher in der Literatur beschrieben, dann müsste eine Gruppierung von Synapsen ihre Übertragungsaktivität gemeinsam von einer Entladung zur nächsten synchron, gegenüber einer anderen Untergruppe von Synapsen der gleichen ME, aufeinander abstimmen. Ein solch abgestimmtes Verhalten von einzelnen Synapsenuntergruppen erscheint höchst unwahrscheinlich und wurde bisher in der Literatur auch noch nicht beschrieben. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Dysmyelinisierung von Axonen im Zentralnervensystem von einer übermäßigen Zunahme an Spikejitter begleitet wird (Kim et al., 2013). Daher ist anzunehmen, dass Dysmyelinisierungsjitter bei den hier vorgestellten PME auch an peripheren Nerven beteiligt sind. Der Jitter des Satellitenpotenzials der PME beim vierten Patienten (Abbildung 11d) kann auch auf eine Dysmyelinisierung eines kleinen distalen Axonzweigs zurückgeführt werden, obwohl gegenwärtig synaptische Einflüsse nicht völlig ausgeschlossen werden können.

Ein wichtiger Faktor, der zur Sicherstellung der Ausbreitung des axonalen AP beiträgt, ist die Dichte an Natriumkanälen an den Ranvierschen Schnürringen. Die mit der Dysmyelinisierung von Nerven einhergehende Abnahme der axonalen Natriumkanaldichte führt zu einer Verringerung der Ausbreitungssicherheit des AP (Freeman et al., 2016). Dies kann das Auftreten von Jitter begünstigen. Weitere Faktoren können zu einer Zunahme an Jitter beitragen, wie etwa ein Anstieg der Membrankapazität, die Ausbreitung des AP am Übergang des Hauptaxons in die einzelnen axonalen Verzweigungen oder Änderungen der extrazellulären Kaliumionenkonzentrationen. Ferner ist zu überlegen, ob ein Jitter aufgrund von Läsionen an proximal gelegenen Axonästen durch Einzelfaser-NE überhaupt nachweisbar ist, da diese nicht die „weit“ entfernten, proximalen Axonabschnitte, sondern nur wenige benachbarte Muskelfasern, die alle zu den letzten distalen Axonaufzweigungen gehören, erfassen.

Die hier vorgebrachten Daten zeigen, dass Jittern ganzer PG zueinander nicht nur mit Einzelfaser-EMG, sondern auch mit konventionellen konzentrischen NE, wie im klinischen Alltag verwendet, analysiert werden können.

Bisher wurde in der Literatur angenommen, dass der Jitter in Einzelfaser-EMG mehr oder weniger aus einer unsicheren neuromuskulären Übertragung resultiert. Die hier vorgelegte Studie zeigt jedoch, dass Dysmyelinisierung / Remyelinisierung von Axonen wesentliche Ursachen für die Entstehung von Jitter sind. Interessant hierzu ist, dass die neuromuskuläre Übertragung experimentell modifiziert werden kann, z.B. durch die Gabe von Botulinumtoxin. Dabei konnte in bisherigen Einzelfaser-EMG-Studien eine Woche nach Botulinumgabe keine wesentliche Veränderung des Jitters im Vergleich zur Ausgangssituation festgestellt werden (Lispi et al., 2018). Wenn eine Verringerung der neuromuskulären Übertragung eine dominante Rolle bei der Entstehung von Jitter spielen würde, dann wäre eine wesentliche Zunahme des Jitters zu erwarten.

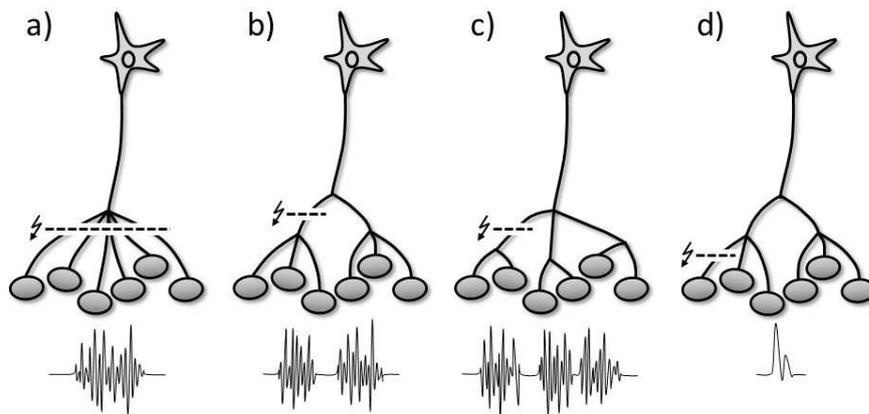


Abbildung 11: Schematische Darstellung verschiedener Jitter. a) SKEME mit „chaotischem“ Jitter, entsprechend Patient #1. b) SKEME entsprechend Patient #2. Innerhalb der PME können zwei Potenzialuntergruppen gegeneinander jittern. c) SKEME entsprechend Patient #3. Innerhalb des PME können drei Potenzialuntergruppen vorliegen, wobei eine Untergruppe gegenüber den beiden anderen jittert. d) "neurogene" PME entsprechend Patient #4 mit kleinem Satellitenpotenzial.

4 Zusammenfassung

Die hier vorliegende kumulative Habilitationsschrift beruht auf vier thematisch aufeinander bezogene Publikationen. Dabei konnten bei einer repräsentativen Stichprobe mittels konzentrischer NE Normwerte für EMG-Parameter in der paravertebralen Muskulatur ermittelt werden. Da einige neuromuskuläre Erkrankungen vor allem proximal gelegene Muskeln betreffen, ist das Vorhandensein von EMG Normwerten für diese Muskeln die Grundlage zur Unterscheidung zwischen physiologischen und pathologischen Prozessen. Die bisher publizierten Daten über PME wurden überwiegend mit unipolaren NE erhoben. Im klinischen Alltag finden diese NE jedoch kaum Verwendung. Für die klinisch diagnostische Routine kommen konzentrische NE zum Einsatz, deren Befunde mit derer unipolarer NE nicht vergleichbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass PME in der paravertebralen Muskulatur mit denen im BB vergleichbar sind, entsprechend ähnlicher Volumendichte und vergleichbaren Durchmessern der Muskelfasern. Die hier ermittelten Normwerte für paravertebrale Muskeln sollen im klinischen Alltag der Bewertung von neuromuskulären Erkrankungen dienen, insbesondere hinsichtlich neuropathischer Störungsbilder.

Bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen zeigt sich in der EMG eine Vielzahl an Phänomenen der ÜME, deren pathophysiologische Grundlagen zur Entstehung noch nicht vollständig verstanden sind. Zwei der hier vorgestellten Arbeiten untersuchte daher mittels konzentrischer NE SKEME sowie KRE als Zeichen dieser Übererregbarkeit. Durch eine detaillierte Erfassung und Analyse von EMG-Parametern konnten tiefere Einblicke in die pathophysiologischen Grundlagen dieser Phänomene gewonnen werden. Zudem konnten neuromuskuläre Erkrankungen, insbesondere Neuropathien, detektiert werden, in denen diese Phänomene auftraten.

Eines dieser Phänomene zeigt SKEME, die auf einzelne PME beschränkt sind. Da dieses Phänomen ausschließlich bei erkrankten Personen gefunden wurde, kann es als PS gewertet werden. So zeigt sich dieses Phänomen zum Beispiel bei verschiedenen neuropathischen Erkrankungen, wie fokal peripheren Nervenläsionen, Kompressionsradikulopathien, Plexusläsionen oder PNP.

Eine detaillierte Analyse ergab, dass es sich bei diesem Phänomen um Reinnervationspotenziale handelt, die im Axon motorischer Nerven aufgrund einer axonalen Aussprossung motorischer Nerven nach einer peripher neurogenen Schädigung generiert werden.

Ein weiteres Phänomen der ÜME, welches in einer weiteren Arbeit mittels konzentrischer NE untersucht wurde, war das Phänomen von abrupt beginnenden KRE. Auch dieses Phänomen wurde bisher nur bei neuromuskulär erkrankten Personen in der EMG gefunden und kann daher ebenso als PS eingestuft werden. So zeigt sich dieses Phänomen unter anderem bei neuropathischen Störungen, wie bei Läsionen von Nervenwurzeln, Nervengeflechten oder peripheren Nerven. Bisher war nicht klar, ob sich dieses Phänomen ausschließlich ephaptisch aus Muskelfasern generiert oder ob eine axonale Reinnervation von motorischen Nerven für dessen Entstehung eine Rolle spielt. Aufgrund der hier vorgebrachten Daten ist davon auszugehen, dass dieses Phänomen durch einen ephaptischen myo-axonalen Kontakt zwischen einer Muskelfaser und des sie innervierenden, demyelinisierten motorischen Axons hervorgerufen wird. Dies geschieht unter anderem nach peripher neurogener Schädigung und ist Anzeichen einer axonalen Aussprossung motorischer Nerven als Versuch der Reinnervation.

Abschließend wurde das EMG-Phänomen des „Jitterns“ von AP analysiert. Das Jittern beschreibt ein inkonsistentes Verhalten im zeitlichen Auftreten von AP einer ME. Die hier vorgestellte Arbeit ist die erste, die mittels konzentrischer NE und routinemäßig verwendeten Filtereinstellungen Jitter analysiert. Bisher wurde angenommen, dass Jitter in der ME aufgrund einer Störung in der synaptischen Übertragung entsteht. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch, dass Jitter durch Aussprossung demyelinisierender Axone motorischer peripherer Nerven entstehen kann und somit ein Zeichen der Reinnervation darstellt.

Die hier erhobenen EMG-Befunde mittels konzentrischer NE sollen der Erkennung, der Einordnung und der prognostischen Abschätzung sowie dem pathophysiologischen Verständnis von Neuropathien dienen und eine Abgrenzung zwischen neurogenen und myogenen Schädigungsmustern im klinischen Alltag erleichtern.

5 Literaturverzeichnis

Adrian RH, Bryant SH. On the repetitive discharge in myotonic muscle fibres. *J Physiol.* 1974;240:505-515.

Ahmed A, Simmons Z. Isaacs' syndrome: a review. *Muscle Nerve* 2015;52:5-12.

Albers JW, Allen AA, Bastron JA et al. Limb myokymia. *Muscle Nerve* 1981;4:494-504.

Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:513-520.

Arancio O, Cangiano A, De Grandis D. Fibrillatory activity and other membrane changes in partially denervated muscles. *Muscle Nerve* 1989;12:149-153.

Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O. Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002;11:S55-S58.

Arimura K, Arimura Y, Ng A et al. The origin of spontaneous discharges in acquired neuromyotonia. A Macro EMG study. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:1835-1839.

Asiri MMH, Engelsman S, Eijkelkamp N, et al. Amyloid Proteins and Peripheral Neuropathy. *Cells.* 2020;9:E1553.

Attarian S, Fatehi F, Rajabally YA, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol.* 2019;15.doi:10.1007/s00415-019-09319-8.

Auger RG, Daube JR, Gomez MR et al. Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokymia and muscle stiffness. *Ann Neurol.* 1984;15:13-21.

Auger RG. AAEM minimonograph #44: diseases associated with excess motor unit activity. *Muscle Nerve.* 1994;17:1250-1263.

Axelsson J, Thesleff S. A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *J Physiol.* 1959;147:178-193.

Barkhaus PE, Periquet MI, Nandedkar SD. Quantitative motor unit action potential analysis in paraspinal muscles. *Muscle Nerve* 1997;20:373-375.

Barkhaus PE, Nandedkar SD. "Slow" myotonic discharges. *Muscle Nerve* 2006;34:799-800.

Barrette B, Nave KA, Edgar JM. Molecular triggers of neuroinflammation in mouse models of demyelinating diseases. *Biol Chem*. 2013;394:1571-1581.

Bettoni L, Bortone E, Ghizzoni P et al. Myokymia in the course of Bell's palsy: an electromyographic study. *J Neurol Sci*. 1988;84:69-76.

Beydoun SR, Shapiro C, Engel WK. Calf muscle hypertrophy, complex repetitive discharges and spinal stenosis. *Muscle Nerve* 1993;16:322-323.

Bischoff C, Stålberg E, Falck B, Eeg-Olofsson KE. Reference values of motor unit action potentials obtained with multi-MUAP analysis. *Muscle Nerve* 1994;17:842-851.

Blom S, Ringqvist I. Neurophysiological findings in myasthenia gravis. Single muscle fibre activity in relation to muscular fatiguability and response to anticholinesterase. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1971;30:477-487.

Boon AJ, Harper CM. Needle EMG of abductor hallucis and peroneus tertius in normal subjects. *Muscle Nerve* 2003;27:752-756.

Bourque PR, Chardon JW, Massie R. Autoimmune peripheral neuropathies. *Clin Chim Acta*. 2015;449:37-42.

Brick JF, Gutmann L, McComas CF. Calcium effect on generation and amplification of myokymic discharges. *Neurology* 1982;32:618-622.

Bromberg MB. Paraspinal MUAP analysis is useful. *Muscle Nerve* 2004;29:451-453.

Brown WF, Varkey GP. The origin of spontaneous electrical activity at the end-plate zone. *Ann Neurol*. 1981;10:557-560.

Browne DL, Gancher ST, Nutt JG et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene KCNA1. *Nat Genet.* 1994;8:136-140.

Brumlik J, Drechsler B, Vannin T. The myotonic discharge in various neurological syndromes: a neurophysiological analysis. *Electromyography* 1970;4:369-383.

Bsteh G, Wanschitz JV, Gruber H, et al. Prognosis and prognostic factors in non-traumatic acute-onset compressive mononeuropathies--radial and peroneal mononeuropathies. *Eur J Neurol.* 2013;20:981-985.

Buchthal F, Engback L, Gamstorp I. Paresis and hyperexcitability in adynamia episodica hereditaria. *Neurology* 1958;8:347-351.

Buchthal F, Rosenfalck P. Spontaneous electrical activity of human muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1966;20:321-336.

Burge JA, Hanna MG. Novel insights into the pathomechanisms of skeletal muscle channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12:62-69.

Caetano JS, Costa C, Baets J et al. Autosomal recessive axonal neuropathy with neuro-myotonia: a rare entity. *Pediatr Neurol.* 2014;50:104-107.

Cangiano A. Acetylcholine supersensitivity: the role of neurotrophic factors. *Brain Res.* 1973;58:255-259.

Cangiano A, Magherini PC, Pasino E et al. Interaction of inactivity and nerve breakdown products in the origin of acute denervation changes in rat skeletal muscle. *J Physiol.* 1984;355:345-365.

Casteleyn V, Hahn K, Stenzel W, et al. Peripheral nerve involvement in rheumatic diseases. *Z Rheumatol.* 2019;78:339-351.

Chew NK, Sim BF, Tan CT et al. Delayed postirradiation bulbar palsy in nasopharyngeal carcinoma. *Neurology* 2001;57:529-531.

Chow DW, Slipman CW, Ellen M et al. "EMG disease" with bulbar muscle involvement: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:568-569.

Conrad B, Sindermann F, Prochazka VJ. Interval analysis of repetitive denervation potentials of human skeletal muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:834-840.

Costa J, Graca P, Evangelista T et al. Pain and calf hypertrophy associated with spontaneous repetitive discharges treated with botulinum toxin. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:2847-2852.

Daube JR, Kelly JJ, Martin RA. Facial myokymia with polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1979;29:662-669.

Daube JR. Myokymia and neuromyotonia. *Muscle Nerve* 2001;24:1711-1712.

Daube JR, Rubin DI. Needle electromyography. *Muscle Nerve* 2009;39:244-270.

de Carvalho M, Swash M. Fasciculation-cramp syndrome preceding anterior horn cell disease: an intermediate syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:459-461.

de Carvalho M, Swash M. Fasciculation discharge frequency in amyotrophic lateral sclerosis and related disorders. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:2257-2262.

Desmedt JE. Muscular dystrophy contrasted with denervation: different mechanisms underlying spontaneous fibrillations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978;34:531-546.

Dineen J, Freeman R. Autonomic Neuropathy. *Semin Neurol.* 2015;35:458-468.

Drew AP, Blair IP, Nicholson GA. Molecular genetics and mechanisms of disease in distal hereditary motor neuropathies: insights directing future genetic studies. *Curr Mol Med.* 2011;11:650-665.

Drost G, Stunnenberg BC, Trip J et al. Myotonic discharges discriminate chloride from sodium muscle channelopathies. *Neuromuscul Disord.* 2015;25:73-80.

Dumitru D, King JC, McCarter RJM. Single muscle fiber discharge transformations: fibrillation potential to positive sharp wave. *Muscle Nerve* 1998a;21:1759-1768.

Dumitru D, King JC, Stegeman DF. Endplate spike morphology: a clinical and simulation study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998b;79:634-640.

Dumitru D, King JC, Stegeman DF. Normal needle electromyographic insertional activity morphology: a clinical and simulation study. *Muscle Nerve* 1998c;21:910-920.

Dumitru D. Physiologic basis of potentials recorded in electromyography. *Muscle Nerve* 2000a;23:1667-1685.

Eisen AA, Karpati G. Spontaneous electrical activity in muscle. Description of two patients with motor neurone disease. *J Neurol Sci.* 1971;12:121-135.

Emeryk B, Hausmanova-Petrusewicz I, Nowak T. Spontaneous volleys of bizarre high-frequency potentials in neuro-muscular diseases. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1974;14:303-312.

Engel AG, Lambert EH, Rosevear JW et al. Clinical and electromyographic studies in a patient with primary hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med.* 1965;38:626-640.

Falck B, Alaranta H. Fibrillation potentials, positive sharp waves and fasciculation in the intrinsic muscles of the foot in healthy subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:681-683.

Fellows LK, Foster BJ, Chalk CH. Clinical significance of complex repetitive discharges: a case-control study. *Muscle Nerve* 2003;28:504-507.

Fermont J, Arts IM, Overeem S et al. Prevalence and distribution of fasciculations in healthy adults: effect of age, caffeine consumption and exercise. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11:181-186.

Finsterer J, Fuglsang-Frederiksen A. Concentric needle EMG versus macro EMG. Relation in Healthy Subjects. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:1211-1215.

Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial neuropathy affects peripheral and cranial nerves and is primary or secondary or both. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:548-549.

Floyd WF, Kent P, Page F. An electromyographic study of myotonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1955;7:621-630.

Fournier E, Arzel M, Sternberg D et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol*. 2004;56:650-661.

Freeman SA, Desmazières A, Fricker D, Lubetzki C, Sol-Foulon N. Mechanisms of sodium channel clustering and its influence on axonal impulse conduction. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:723-735.

Geraldes T, Alemany M, Lozano A et al. Hypoglossal myokymia presenting as paroxysmal dysarthria following head and neck radiotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:8709.

Gil-Peralta A, Rafel E, Bautista J et al. Myotonia in centronuclear myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:1102-1108.

Glenn SA, Ross MA. Delayed radiation-induced bulbar palsy mimicking ALS. *Muscle Nerve* 2000;23:814-817.

Gmeiner M, Topakian R, Göschl M, et al. Long-term outcome of accessory nerve to suprascapular nerve transfer in obstetric brachial plexus lesion: Functional, morphological, and electrophysiological results. *Childs Nerv Syst*. 2015;31:1541-1546.

Goodgold J, Eberstein A. The physiological significance of fibrillation action potentials. *Bull N Y Acad Med*. 1967;43:811-818.

Gorassini MA, Knash ME, Harvey PJ, et al. Role of motoneurons in the generation of muscle spasms after spinal cord injury. *Brain*. 2004;127:2247-2258.

Guiloff R. Benign and motor neuron disease fasciculations are different. A macro EMG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;97:s227.

Gutmann L, Thompson HG, Martin JD. Transient facialmyokymia. An uncommon manifestation of multiple sclerosis. *JAMA* 1969;209:389-391.

Gutmann L. AAEM minimonograph #37: facial and limb myokymia. *Muscle Nerve* 1991;14:1043-1049.

Gutmann L, Libell D, Gutmann L. When is myokymia neuromyotonia? *Muscle Nerve* 2001a;24:151-153.

Gutmann L, Tellers JG, Vernino S. Persistent facial myokymia—a unique K⁺ channel antibody syndrome. *Neurology* 2001b;57:1707-1708.

Gutmann L, Gutmann L. Myokymia and neuromyotonia. *J Neurol.* 2004;251:138-142.

Gwathmey KG. Sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2016;53:8-19.

Hallett M. Mechanism of action of botulinum neurotoxin: Unexpected consequences. *Toxicon* 2018;147:73-76.

Hanewinckel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:263-82.

Hanisch F, Kraya T, Kornhuber M et al. Diagnostic impact of myotonic discharges in myofibrillar myopathies. *Muscle Nerve* 2013;47:845-848.

Hanisch F, Kronenberger C, Zierz S et al. The significance of pathological spontaneous activity in various myopathies. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:1485-1490.

Harman JB, Richardson AT. Generalised myokymia in thyrotoxicosis: report of case. *Lancet* 1954;2:473-474.

Harris EJ, Nicholls JG. The effect of denervation on the rate of entry of potassium into frog muscle. *J Physiol.* 1956;131:473-476.

Hart IK. Acquired neuromyotonia: a new autoantibody mediated neuronal potassium channelopathy. *Am J Med Sci.* 2000;319:209-216.

Hilz MJ. Assessment and evaluation of hereditary sensory and autonomic neuropathies with autonomic and neurophysiological examinations. *Clin Auton Res.* 2002;12 Suppl 1:133-43.

Hjorth RJ, Willison RG. The electromyogram in facial myokymia and hemifacial spasm. *J Neurol Sci.* 1973;20:117-126.

Houlden H, King R, Blake J, et al. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I). *Brain.* 2006;129:411-425.

Howard RS, Murray NMF. Surface EMG in the recording of fasciculations. *Muscle Nerve* 2004;15:1240-1245.

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

Isaacs HA. Continuous muscle fibre activity in an Indian male with additional evidence of terminal motor fibre abnormality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:126-133.

Johnson EW, Melvin JL. Value of electromyography in lumbar radiculopathy. *Arch PhysMed Rehabil.* 1971;52:239-243.

Jones RV, Lambert EH, Sayre GP. Source of a type of insertion activity in electromyography with evaluation of a histological method of localization. *Arch Phys Med.* 1955;36:301-310.

Katona I, Weis J. Diseases of the peripheral nerves. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:453-474.

Kim JH, Renden R, von Gersdorf H. Dysmyelination of auditory afferent axons increases the jitter of action potential timing during high-frequency firing. *J Neurosci.* 2013;33:9402-9407.

Kizilay F, Ekmekci B, Gungor H et al. Flunarizine-induced fasciculation-myokymia. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011;12:246-247.

Koenig M. Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. *Semin Pediatr Neurol.* 2003;10:183-192.

Kong L, Lu JJ, Liss AL et al. Radiation-induced cranial nerve palsy: a cross-sectional study of nasopharyngeal cancer patients after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1421-1427.

Kugelberg E, Petersen I. "Insertion activity" in electromyography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1949;129:268-273.

Kumagai-Eto R, Kaseda Y, Tobimatsu S, et al. Subclinical cranial nerve involvement in hereditary motor and sensory neuropathy: a combined conduction study with electrical and magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1689-1696.

Kuntz NL. Muscle disorders in children: neurophysiologic contributions to diagnosis and management. In: GL Holmes, SL Moshe, HR Jones Jr (Eds.), *Clinical neurophysiology of infancy, childhood, and adolescence.* Elsevier, Philadelphia, PA, 2006. 747-762.

Kuwabara S, Misawa S. Acquired and genetic channelopathies: in vivo assessment of axonal excitability. *Exp Neurol.* 2015;263:368-371.

Lambert EH, Sayre GP, Eaton LM. Electrical activity of muscle in polymyositis. *Trans Am Neurol Assoc.* 1954;79:64-69.

Lambert EH, Love JG, Multer DW. Facial myokymia and brain tumor: electromyographic studies. *Newslett Amer Ass Electromyogr Electrodiagn.* 1961;8:8.

Lanari A. The mechanism of myotonic contraction. *Science* 1946;104:221-222.

Landau WM. The essential mechanism in myotonia. An electromyographic study. *Neurology* 1952;2:369-388.

Lehmann-Horn F, Jukat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev.* 1999;79:1317-1372.

Levin KH, Lederman RJ, Wilborn AJ. Spectrum of EMG changes in radiation brachial plexopathy. *Muscle Nerve.* 1987;10:656.

Levin KH. Approach to the patient with suspected radiculopathy. *Neurol Clin.* 2012;30:581-604.

Lispi L, Leonardi L, Petrucci A. Longitudinal neurophysiological assessment of intramuscular type-A botulin toxin in healthy humans. *Neurol Sci.* 2018;39:329-332.

Logigian EL, Ciafaloni E, Quinn C et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007;35:479-485.

Lubbers WJ, Brunt ERP, Scheffer H et al. Hereditary myokymia and paroxysmal ataxia linked to chromosome 12 is responsive to acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59: 400-405.

Luco JV, Eyzaguirre C. Fibrillation and hypersensitivity to ACh in denervated muscle: effect of length of degenerating nerve fibers. *J Neurophysiol.* 1955;18:65-73.

Maddison P, Lawn N, Mills KR et al. Acquired neuromyotonia in a patient with spinal epidural abscess. *Muscle Nerve* 1998;21:672-674.

Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Strength-duration properties of peripheral nerve in acquired neuromyotonia. *Muscle Nerve* 1999;22:823-830.

Maddison P, Vincent A, Mills K et al. Persistent facial myokymia: an autoimmune aetiology? *J Neurol.* 2000;247:554-555.

Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2118-2127.

Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, et al. Painful peripheral neuropathies. *Curr Neuroparmacol.* 2006;4:175-181.

Maselli RA. End-plate electromyography: use of spectral analysis of end-plate noise. *Muscle Nerve* 1997;20:52-58.

Mateen FJ, Sorenson EJ, Daube JR. Comparison of clinical methods for fasciculation detection in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2007;36:404-405.

Matthews WB. Facial myokymia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:35-39.

Maxwell SK, Kokokyi S, Breiner A, et al. Characteristics of muscle cramps in patients with polyneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:671-676.

McGill KC, Dorfman LJ. Automatic decomposition electromyography (ADEMG): Validation and normative data in brachial biceps. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;61:453-461.

McKeon A, Benarroch EE. Autoimmune autonomic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:405-416.

Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve* 2005;32:431-442.

Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010;133:3458-3469.

Milone M, McEvoy KM, Sorenson EJ et al. Myotonia associated with caveolin-3 mutation. *Muscle Nerve* 2012;45:897-900.

Minetto MA, Holobar A, Botter A et al. Discharge properties of motor units of the abductor hallucis muscle during cramp contractions. *J Neurophysiol.* 2009;102:1890-1901.

Minetto MA, Lolobar A, Botter A, et al. Mechanism of cramp contractions: peripheral or central generation? *J Physiol.* 2011;589:5759-5773.

Minetto MA, Holobar A, Botter A et al. Origin and development of muscle cramps. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41:3-10.

Misawa S, Noto Y, Shibuya K et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 2011;77:1532-1537.

Mitchell CW, Bertorini TE. Diffusely increased insertional activity: "EMG Disease" or asymptomatic myotonia congenita? A report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:1212-1213.

Mottram CJ, Jakobi JM, Semmler JG, et al. Motor-unit activity differs with load type during a fatiguing contraction. *J Neurophysiol.* 2005;93:1381-1392.

Nam TS, Jung HJ, Choi SY et al. Clinical characteristics and analysis of CLCN1 in patients with "EMG disease". *J Clin Neurol.* 2012;8:212-217.

Nandedkar SD, Barkhaus PE, Charles A. Multi-motor unit action potential analysis (MMA). *Muscle Nerve* 1995;18:1155-1166.

Newsome-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993;116: 453-469.

Nicholls JG. The electrical properties of denervated skeletal muscle. *J Physiol.* 1956;131:1-12.

Nix WA, Butler IJ, Roontga S et al. Persistent unilateral tibialis anterior muscle hypertrophy with complex repetitive discharges and myalgia: report of two unique cases and response to botulinum toxin. *Neurology* 1992;42:602-606.

Nogués MA, Stålberg E. Electrodiagnostic findings in syringomyelia. *Muscle Nerve.* 1999;22:1653-1659.

Norris FH. Unstable membrane potential in human myotonic muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1962;14:197-201.

Padua L, Coraci D, Erra C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2016;15:1273-1284.

Partanen JV, Danner R. Fibrillation potentials after muscle injury in humans. *Muscle Nerve* 1982;95:S70-S73.

Partanen JV. Ephaptic transmission from type II afferents to static g and b efferents causes complex repetitive discharge: an hypothesis. *Muscle Nerve* 2016;53:508-512.

Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, et al. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Ter Arkh.* 2019;91:122-129.

Peeters K, Chamova T, Tournev I et al. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain* 2017;140:868-877.

Perkins AT, Morgenlander JC. Endocrinologic causes of peripheral neuropathy. Pins and needles in a stocking-and-glove pattern and other symptoms. *Postgrad Med.* 1997;102:102-106.

Podnar S. Predictive values of motor unit potential analysis in limb muscles. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:937-940.

Polgar J, Johnson MA, Weightman D et al. Data on fibre size in thirty-six human muscles. An Autopsy Study. *J Neurol Sci.* 1973;19:307-318.

Poncelet AN, Auger RG, Silber MH. Myokymic discharges of the tongue after radiation to the head and neck. *Neurology* 1996;46:259-260.

Posa A, Niskiewicz I, Raescu V et al. Spontaneous continuous motor unit single discharges. *Muscle Nerve* 2020a;61:387-390.

Posa A, Temneanu A, Emmer A, et al. Jitter patterns in conventional concentric needle electromyography recordings of regenerating motor units. *Muscle Nerve*. 2020b;doi:10.1002/mus.27033.

Posa A, Niškiewicz I, Emmer A, Hanisch F, Kornhuber M. Complex repetitive discharges, a sign of motor axonal reinnervation? *Brain Sciences* 2020c;10:349; doi:10.3390/brainsci10060349.

Preston DC, Finkleman RS, Munsat TL. Dystonic postures generated from complex repetitive discharges. *Neurology* 1996;46:257-258.

Purves D, Sakman B. Membrane properties underlying spontaneous activity of denervated muscle fibres. *J Physiol*. 1974;239:58-66.

Raja Rayan DL, Hanna MG. Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:466-476.

Rauf J, Akhtar J, Khealani BA et al. Peripheral (limb) myokymic discharges in motor neuron disease. *BMJ Case Rep*. 2012.doi:10.1136/bcr-2012-006399.

Riaz G, Campbell WW, Carr J et al. Facial myokymia in syringobulbia. *Arch Neurol*. 1990;47:472-474.

Richardson RC, Weiss MD. Unilateral myokymia of the tongue after radiation therapy for cervical nodal melanoma. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10:122-125.

Rison RA, Beydoun SR. Delayed cervicobulbar neuronopathy and myokymia after head and neck radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a case report. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011;12:147-152.

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

Rowin J, Meriggioli MN. Complex repetitive discharge: cause or effect of neurogenic muscle hypertrophy? *Muscle Nerve* 1999;22:1603-1606.

Rubin DI. Normal and abnormal spontaneous activity. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 160 (3rd series) *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects* K.H. Levin and P. Chauvel, Editors. 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00017-5>.

Rutkove SB, De Girolami U, Preston DC et al. Myotonia in colchicine myoneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:870-875.

Rzepnikowska W, Kaminska J, Kabzińska D et al. A Yeast-Based Model for Hereditary Motor and Sensory Neuropathies: A Simple System for Complex, Heterogeneous Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21:E4277.

Saitoh B, Ogata K, Uehara T et al. Immune-mediated spastic paraparesis accompanied with high titres of voltage-gated potassium channel complex antibodies and myokymia / fasciculation. *J Neurol Sci*. 2016;364:133-135.

Sanders DB, Stålberg EV AAEM minimonograph #25: Single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1996;19:1069-1083.

Schreiber S, Vielhaber S, Schelle T. Peripheral Nerve Imaging - from a Neurological Perspective for Surgeons. *Zentralbl Chir*. 2020.doi:10.1055/a-1189-3627.

Shapiro BE, Rordorf G, Schwamm L et al. Delayed radiation-induced bulbar palsy. *Neurology* 1996;46:1604-1606.

Shibasaki H, Hallet M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2005;31:154-174.

Shillito P, Molenaar PC, Vincent A et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol*. 1995;38:714-722.

Shim S, Ming GL. Roles of channels and receptors in the growth cone during PNS axonal regeneration. *Exp Neurol*. 2010;223:38-44.

Shin HY, Park HJ, Choi YC et al. Clinical and electromyographic features of radiation-induced lower cranial neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2013;124:598-602.

Simons DG. Do endplate noise and spikes arise from normal motor endplates? *Am J Phys Med Rehabil*. 2001;80:134-140.

Sindermann F, Conrad B, Jacobi HM et al. Unusual properties of repetitive fasciculations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973;35:173-179.

Sindic CJ. Infectious neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:510-515.

Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). *Lancet* 1991;338:75-77.

Sommer C, Geber C, Young P, et al. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:83-90.

Sonoo M, Stålberg E. The ability of MUP parameters to discriminate between normal and neurogenic MUPs in concentric EMG: Analysis of the MUP "thickness" and the proposal of "size index". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89:291-303.

Stålberg E, Ekstedt J, Broman A. The electromyographic jitter in normal human muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1971;31:429-438.

Stålberg EV, Thiele B. Transmission Block in Terminal Nerve Twigs: A Single Fibre Electromyographic Finding in Man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:52-59.

Stålberg E, Trontelj JV. Single fiber EMG: studies in healthy and disease muscles. Raven Press, New York, 1994.

Stålberg E, Karlsson L. Simulation of the normal concentric needle electromyogram by using a muscle model. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:464-471.

Starling A, de Paula F, Silva H, et al. Calpainopathy: how broad is the spectrum of clinical variability? *J Mol Neurosci*. 2003;21:233-236.

Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:174.

Stöhr, M. Periods of spontaneous discharges in paretic muscles. Low frequency rhythms of repetitive single, grouped and serial discharges. Arch Psychiatr Nervenkr. 1975;221:39-52.

Stöhr M. Low frequency bizarre discharges. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1978;18:147-156.

Streib EW, Sun SF. Distribution of electrical myotonia in myotonic muscular dystrophy. Ann Neurol. 1983;14:80-82.

Streib EW. AAEE minimonograph #27: differential diagnosis of myotonic syndromes. Muscle Nerve 1987;10:603-615.

Stübgen JP. Drug-induced dysimmune demyelinating neuropathies. J Neurol Sci. 2011 15;307:1-8.

Thompson R, Weiss MD. Peripheral neuropathies: a practical approach for the hospitalist. J Hosp Med. 2009;4:371-374.

Tomasella M, Crielaard JM, Wang FC. Dorsal and lumbar paraspinal electromyographic study. Multi-MUP analysis and drawing up normal values in a reference population. Neurophysiologie Clinique 2002;32:109-117.

Travlos A, Trueman S, Eisen A. Monopolar needle evaluation of paraspinal musculature in the cervical, thoracic, and lumbar regions and the effects of aging. Muscle Nerve 1995;18:196-200.

Trojaborg W. Paraspinal MUAP analysis is not useful. Muscle Nerve 2004;29:454-455.

Trontelj JV, Stålberg E. Spontaneous activity within the motor unit. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1977;43:613-614.

Trontelj J, Stålberg E. Bizarre repetitive discharges recorded with single fibre EMG. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983a;46:305-309.

Trontelj JV, Stålberg E. Responses to electrical stimulation of denervated human muscle fibers recorded with single fibre EMG. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983b;46:305-309.

Trontelj JV, Mihelin M, Fernandez JM et al. Axonal stimulation for end-plate jitter studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1986;49:677-685.

Tum-Suden C, Stoufer RM. The effect of atropine upon skeletal muscle in the goat with myotonia congenita. *J Pharm.* 1958;124:142-148.

Van der Heijden A, Spaans F, Reulen J. Fasciculation potentials in foot and leg muscles of healthy young adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;93:163-168.

Valentine WM. Toxic Peripheral Neuropathies: Agents and Mechanisms. *Toxicol Pathol.* 2020;48:152-173.

Vernino S, Lennon VA. Neuronal ion channel antibodies in patients with neuromuscular hyperexcitability. *Neurology* 2001;56:A231.

Wasserstrom WR, Starr A. Facial myokymia in the Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol.* 1977;34:576-577.

Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:940-951.

Whaley NR, Rubin DI. Myokymic discharges in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): rare electrophysiologic finding? *Muscle Nerve* 2010;41:107-109.

Wiechers D, Guyton ID, Johnson EW. Electromyographic findings in extensor digitorum brevis in normal population. *Arch Phys Med Rehabil.* 1976;57:84-85.

Wiechers DO. Mechanically provoked insertional activity before and after nerve section in rats. *Arch Phys Med Rehabil.* 1977;58:402-405.

Wiechers DO. Electromyographic insertional activity in normal limb muscles. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:359-363.

Wiederholt WC. "End-plate noise" in electromyography. *Neurology* 1970;20:214-224.

Wilbourn AJ. An unreported, distinctive type of increased insertional activity. *Muscle Nerve* 1982;5:S101-S105.

Willmott AD, White C, Dukelow SP. Fibrillation potential onset in peripheral nerve injury. *Muscle Nerve* 2012;48:332-340.

Young NP, Daube JR, Sorenson EJ et al. Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010;41:758-762.

Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39:560-569.

Zimon M, Baets J, Almeida-Souza L et al. Loss of function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet*. 2012;44:1080-1083.

6 Thesen

1. Normwerte für konzentrische Nadel-EMG-Parameter im M. erector spinae: Amplitude (μV): 393 ± 174 ; Dauer (ms): $10,4\pm 2,4$; Fläche ($\mu\text{V}\times\text{ms}$): 585 ± 327 ; Phasenanzahl: $3,23\pm 0,94$; Size Index: $0,60\pm 0,56$.
2. Normwerte für konzentrische Nadel-EMG-Parameter im M. biceps brachii: Amplitude (μV): 375 ± 162 ; Dauer (ms): $10,1\pm 2,1$; Fläche ($\mu\text{V}\times\text{ms}$): 538 ± 267 ; Phasenanzahl: $2,98\pm 0,76$; Size Index: $0,51\pm 0,53$.
3. Normwerte für konzentrische Nadel-EMG-Parameter im M. vastus lateralis: Amplitude (μV): 577 ± 304 ; Dauer (ms): $11,1\pm 2,3$; Fläche ($\mu\text{V}\times\text{ms}$): 881 ± 492 ; Phasenanzahl: $3,19\pm 0,81$; Size Index: $0,96\pm 0,55$.
4. M. erector spinae und M. biceps brachii zeigen annähernd gleich große EMG-Parameter, welche jedoch niedriger waren als im M. vastus lateralis.
5. Die Normwerte wurden mit konzentrischer Nadelelektrode ermittelt und sind daher hilfreich für die routinemäßige Elektromyographie im klinischen Alltag.
6. Die erhobenen Normwerte dienen der Detektion, Einordnung sowie der Verlaufskontrolle neuromuskulärer Erkrankungen sowie der Differenzierung zwischen neurogener und myogener Schädigung.
7. Spontane kontinuierliche Einzelentladungen motorischer Einheiten (SKEME) in der Elektromyographie sind seltene und als pathologisch zu wertende Phänomene der Übererregbarkeit motorischer Einheiten.
8. SKEME entladen sich kontinuierlich mit einer Frequenz von $6,3\pm 4,0\text{Hz}$, einem Variationskoeffizienten von $3,5\%\pm 1,7\%$, einer Amplituden von $0,29\pm 0,22\text{mV}$ und einer Dauer von $20,3\pm 12,7\text{ms}$.
9. SKEME treten überwiegend bei neuropathischen Erkrankungen auf als Zeichen der axonalen Aussprossung bei Reinnervation peripher motorischer Nerven.

10. Komplexe repetitive Entladungen (KRE) in der Elektromyographie sind seltene und als pathologisch zu wertende Phänomene der Übererregbarkeit motorischer Einheiten.
11. KRE entladen sich mit einer Amplitude von $225\pm 175\mu\text{V}$, einer Gesamtdauer von $28.8\pm 71,9\text{s}$ (Entladungsintervall $55,4\pm 92,5\text{ms}$, Ruheintervall $22,4\pm 84,4\text{ms}$), mit Elementen aus Spikes, Fibrillationen, positiv scharfen Wellen, Blockierungen und Jitter.
12. KRE treten überwiegend bei neuropathischen Erkrankungen auf als Zeichen des ephaptischen myo-axonalen Kontakts zwischen einem axonal aussprossenden, demyelinisierten, peripher motorischen Nerv und einer Muskelfaser im Sinne einer Reinnervation.
13. Jitter sind mittels konzentrischer Nadelelektrode detektierbare elektromyographische Phänomene und entstehen durch zeitlich unregelmäßige Entladungen von Aktionspotenzialen in motorischen Einheiten.
14. Jitter treten überwiegend bei neuropathischen Erkrankungen auf als Zeichen der axonalen Aussprossung demyelinisierter peripher motorischer Nerven im Sinne einer Reinnervation.
15. Die vorgestellten pathologischen elektromyographischen Phänomene können, neben Einzelfaserelektroden, mit der im klinischen Alltag verwendeten konzentrischen Nadelelektrode detektiert und analysiert werden.
16. Die vorgelegten Daten dienen der Erkennung, Einordnung und prognostischen Abschätzung sowie dem pathophysiologischen Verständnis von Neuropathien und erleichtern im klinischen Alltag die Differenzierung zwischen neurogenen und myogenen Schädigungsmustern.

III Tabellarischer Lebenslauf

Name: Andreas Posa

Schulausbildung: 1989-1990 POS Peter-Tschaikowski, Karl-Marx-Stadt

1990-1993 Theodor-Körner Schule, Chemnitz

1993-2001 Alexander-von-Humboldt Gymnasium, Chemnitz

Wehr- / Ersatzdienst: 2001-2002 Zivildienst, Klinikum Chemnitz gGmbH

Berufsausbildung: 2002-2005 Krankenpfleger, Klinikum Chemnitz gGmbH

Universitätsausbildung (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg):

2005-2012 Humanmedizin, Medizinische Fakultät

2013 Promotion, Institut für Anatomie und Zellbiologie

2014-2016 Medizin-Ethik-Recht, Interdisziplinäres Wissenschaftliches Zentrum

2016 Master, Institut für Systematische Theologie

2016-2017 Theoretische Philosophie, Philosophische Fakultät I

Seit 2017 Promotionsstudium; Institut für Ethnologie und Philosophie

Berufstätigkeiten: 2002 Pflegerische Hilfskraft, Klinikum Chemnitz gGmbH

2005-2006 Krankenpfleger, Klinikum Chemnitz gGmbH

Seit 2013 Arzt, Universitätsklinik für Neurologie Halle (Saale)

IV Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die Habilitationsschrift selbstständig, nach den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden.

Halle (Saale), den 09.09.2020

Dr. med. Andreas Posa

V Erklärung über frühere Habilitationsversuche

Ich erkläre, dass frühere Habilitationsversuche nicht stattfanden, und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren im Gange ist.

Halle (Saale), den 09.09.2020

Dr. med. Andreas Posa

VI Danksagung

In erster Linie möchte ich meinem Sohn Tammo für die wunderschöne gemeinsame Zeit danken.

Meinen Eltern möchte ich danken, dass sie mich mein ganzes Leben hindurch immer voll und ganz unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Malte Kornhuber bedanken, für die durchweg großartige, inspirierende und äußerst kollegiale wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Stephan Zierz für eine hervorragende ärztliche Ausbildung in seiner Klinik und die außerordentliche Möglichkeit meine klinische Tätigkeit flexibel zu gestalten, uneingeschränkt wissenschaftlich zu forschen und berufsbegleitend meinen wissenschaftlichen Horizont zu erweitern.

Danken möchte ich dem kompletten Team der Universitätsklinik für Neurologie Halle (Saale), allen Kolleginnen und Kollegen für die langjährige konstruktive und kollegiale Zusammenarbeit.

Für ihre Anmerkungen und konstruktive Kritik im Zusammenhang mit der vorliegenden Habilitationsschrift danke ich Alexander Braeter, Anja Braeter, Alexander Emmer, Birgit Hahn, Richard Ibe, Berit Jordan, Pushpa Joshi und Anne-Dorte Sperfeld.

Ferner möchte ich mich bedanken bei Herrn Prof. Dr. Friedrich Paulsen und bei Herrn Prof. Dr. Lars Bräuer, sowie bei allen Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Anatomie der FAU Erlangen-Nürnberg (vormals MLU Halle-Wittenberg), für die Möglichkeit zur Promotion und der daraus resultierenden stets großartigen wissenschaftlichen Zusammenarbeit.

VII Anhang: Publierte Arbeiten

Posa A, Temneanu A, Emmer A, Langer T, Kornhuber M. Jitter patterns in conventional concentric needle electromyography recordings of regenerating motor units. *Muscle and Nerve* 2020. doi: 10.1002/mus.27033.

Posa A, Emmer A, Kornhuber M. Fulminant CIDP-MGUS responsive to Rituximab. *Heliyon* 2020. Doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04230

Posa A, Niškiewicz I, Emmer A, Hanisch F, Kornhuber M. Complex repetitive discharges, a sign of motor axonal reinnervation? *Brain Sciences* 2020;10:349; doi:10.3390/brainsci10060349.

Posa A, Müller JT, Ungurs O, Kornhuber M, Zierz S. Basilar Artery Thrombosis During Sexual Intercourse. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020. doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.071.

Posa A, Niškiewicz I, Raescu V, Emmer A, Surov A, Kornhuber M. Spontaneous continuous motor unit single discharges. *Muscle and Nerve* 2019. doi: 10.1002/mus.26789.

Emmer A, Abobarin-Adeagbo A, Posa A, Jordan B, Delank KS, Staege MS, Surov A, Zierz S, Kornhuber ME. Myositis in Lewis rats induced by the superantigen Staphylococcal enterotoxin A. *Molecular Biology Reports* 2019. doi: 10.1007/s11033-019-04858-9.

Posa A, Kornhuber ME, Staege MS, Emmer A. Multiple Sklerose: Pathogenetischer Paradigmenwechsel. *European Journal of Insurance Medicine* 2018;3:106-112.

Emmer A, Kornhuber M, Posa A, Staege M. Multiple Sklerose. HERV und andere Superantigene: Pathogenetisches Modell für Entzündungsvorgänge bei MS. *Neuro Aktuell* 2018;4:15-19.

Posa A, Dietrich S. Complex Cerebral Malformation in a Three-Year-Old Boy with Dub (15q) Syndrome. *Klinische Pädiatrie* 2018. doi:10.1055/a-0598-4567.

Posa A, Paulsen F, Dietz R, Garreis F, Sander S, Schicht M, Sel S, Scholz M, Hammer C, Bräuer L. Quantification of surfactant proteins in tears of patients suffering from dry eye disease compared to healthy subjects. *Annals of Anatomy* 2017;216:90-94.

Posa A, Zierz S. Cerebellum and cognition. *European Journal of Insurance Medicine* 2017;1:17-20.

Posa A, Niškiewicz I, Emmer A, Kluge Y, Kornhuber M. Motor unit potentials of the erector spinae muscle by concentric needle electromyography. *Brain and Behavior* 2017;7:e00627 DOI: 10.1002/brb3.627.

Posa A, Emmer A, Kornhuber M. Unilateral oculomotor palsy in Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT 1A). *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2017;155:20-21.

Posa A. Zur gegenwärtigen Debatte um die Sterbe- und Suizidbeihilfe. *Zeitschrift für Medizin-Ethik-Recht* 2016;1:58-81.

Wolf HH, Kornhuber M, Weis J, Posa A. Dysautonomic Polyneuropathy as a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clinical Autonomic Research* 2016;26:303-305.

Posa A. Each person has to make their own individual decision – arguments for physician assisted suicide. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2016;141:895-896.

Posa A, Kluge Y, Kornhuber M. Electromyography Normative values for motor unit potentials in the erector trunci muscle determined by concentric needle electromyography. *Clinical Neurophysiology* 2016;127:e239-e240 doi: 10.1016/j.clinph.2016.05.072

Posa A, Zierz S. Postvaccinal complication and medical malpractice law. *European Journal of Insurance Medicine* 2016;2:67-70.

Wolf HH and Posa A, Panitz S, Kornhuber M, Hanisch F. Characterization of monoclonal gammopathy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2015;132:212-215.

Posa A, Sel S, Dietz R, Sander R, Bräuer L, Paulsen F. Updated incidence of dry eye syndrome in Germany. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2014;231:42-46.

Danckworth F, Karabul N, Posa A, Hanisch F. Risk factors for osteoporosis, falls and fractures in hereditary myopathies and sporadic inclusion body myositis - A cross sectional survey. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2014;1:85–97.

Posa A, Bräuer L, Schicht M, Garreis F, Beileke S, Paulsen F. Schirmer strip vs. capillary tube method: non-invasive methods of obtaining proteins from tear fluid. *Annals of Anatomy* 2013;195:137-142.

Posa A. Rekombinante Surfactant-Proteine als Perspektive. Proteinmodulationen im humanen okulären Surfactant-System beim Trockenen Auge. *Ophthalmologische Nachrichten* 2012;12:11-12.

Schicht M, Posa A, Paulsen F, Bräuer L. The ocular surfactant system and its relevance in the dry eye. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2010;227:864-870.

Jäger K, Garreis F, Posa A, Dunse M, Paulsen F. Functional relationship between cationic amino acid transporters and beta-defensins: implications for dry skin diseases and dry eye. *Annals of Anatomy* 2010;192:65-69.

Posa A. Regulationsstörung beim Sicca-Syndrom. *Ophthalmologische Nachrichten* 2009;12:10.

Kooperationsveröffentlichungen

Ludolph AC, et al. Safety and efficacy of rasagiline as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology* 2018;17:681-688.