

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Zierz)

**Kaliumfreisetzung im Serum während nicht-ischämischer Unterarmbelastung bei
Patienten mit distalen neurogenen Paresen**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Susanne Andrea Göbel
geboren am 09.10.1993 in Mainz

Betreuer: Prof. Dr. med. Stephan Zierz
Gutachter: Frau Prof. K. Hoffmann (Halle (Saale))
Herr Prof. M. Vorgerd (Bochum)

26.06.2018

11.04.2019

Referat

Einleitung: In einer früheren Studie konnte bei Patienten mit myotoner Dystrophie Typ 1 und Einschlusskörperchenmyositis ein stark erhöhter spezifischer Kaliumanstieg (Kaliumanstieg pro Workload) bei standardisierter nicht-ischämischer Unterarmbelastung gefunden werden, der als unspezifischer Effekt der distalen Muskelatrophien gewertet wurde. In dieser Arbeit soll überprüft werden, ob diese Beobachtungen auch bei Patienten mit neurogenen Paresen der Unterarmmuskulatur zu finden sind. Des Weiteren soll die Kaliumfreisetzung bei unterschiedlichen Kraftgraden untersucht werden.

Methoden: Es wurde ein standardisierter nicht-ischämischer Unterarmbelastungstest (NIFET) an 12 gesunden Probanden und sieben Patienten mit chronisch distalen neurogenen Paresen durchgeführt. Dabei wurde der Test jeweils mit der Dauer von je drei Minuten bei unterschiedlich starken Kraftgraden (20-30%, 50-60% und 70-80% der Maximalkraft) durchgeführt. Währenddessen wurde der venöse Kaliumanstieg im Serum gemessen.

Ergebnisse: Alle gemessenen Kaliumwerte in Ruhe lagen innerhalb des Referenzbereichs. Die Maximalkraft der Patientengruppe war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Im Verlauf eines Durchgangs stellte sich ein Gleichgewicht des Kaliums - nach Anstieg innerhalb der ersten Minute - ein, das innerhalb der drei Minuten konstant blieb. Diese Beobachtung fand sich in beiden Gruppen gleichermaßen. Der absolute Kaliumanstieg war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Patientengruppe. Im Gegensatz zu vorherigen Studien an Patienten mit myogenen Paresen konnte kein erhöhter spezifischer Kaliumanstieg bei Patienten mit neurogenen Paresen nachgewiesen werden. Während sich bei der Kontrollgruppe ein signifikanter Abfall des spezifischen Kaliumanstiegs zwischen den einzelnen Durchläufen mit verschiedenen Kraftgraden zeigte, konnte man bei der Patientengruppe eine tendenziellen Anstieg beobachten.

Diskussion: Die Einstellung eines Kaliumgleichgewichts während eines Durchgangs spiegelte die schnelle Hochregulierung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ wider. Dabei richtete sich die Höhe des Gleichgewichts nach dem prozentual geleisteten Anteil der Maximalkraft und nicht nach der absoluten Kraftanstrengung. Die Unterschiede beim spezifischen Kaliumanstieg zwischen gesunden Probanden und Patienten mit neurogenen Paresen könnten entweder durch eine geringere Kaliumfreisetzung oder einen erhöhten Rücktransport in die Muskelzelle während der Belastung verursacht werden. Dabei könnte das unterschiedliche Rekrutierungsverhalten oder die Entladungsfrequenz einzelner motorischer Einheiten der beiden Gruppen eine Rolle spielen.

Göbel, Susanne Andrea: Kaliumfreisetzung im Serum während nicht-ischämischer Unterarmbelastung bei Patienten mit distalen neurogenen Paresen, Halle (Saale), Med. Fak., Diss., 49 Seiten, 2018

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	1
1.1.1.	Struktur und Funktion	1
1.1.2.	Regulierung	2
1.2.	Neurogene Muskelatrophien	4
1.2.1.	Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	4
1.2.2.	Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	6
1.3.	Allgemeine Elektrophysiologie	7
1.3.1.	Elektroneurographie (ENG)	7
1.3.2.	Elektromyographie (EMG)	7
1.4.	Unterarmbelastungs-Test	10
2.	Zielstellung	12
3.	Material und Methodika	13
3.1.	Studienkollektiv	13
3.1.1.	Patienten	13
3.1.2.	Kontrollen	14
3.2.	Geräte	15
3.2.1.	Handkraftmessgerät	15
3.2.2.	Blutgasanalysegerät	17
3.3.	Versuchsprotokoll	17
3.4.	Statistische Methoden	19

4.	Ergebnisse	20
4.1.	Maximalkraft	20
4.2.	Kalium in Ruhe	21
4.3.	Standardisierter Handkrafttest	22
4.3.1.	Workload	23
4.3.2.	Kaliumverlauf	24
4.3.3.	Absoluter Kaliumanstieg	25
4.3.4.	Spezifischer Kaliumanstieg	27
5.	Diskussion	29
5.1.	Gesunde Probanden	29
5.1.1.	Kaliumverlauf während eines Durchlaufes	29
5.1.2.	Kaliumveränderungen bei verschiedenen Kraftgraden	30
5.2.	Neurogene Muskelparesen	31
5.2.1.	Ausgangswerte	31
5.2.2.	Absoluter Kaliumanstieg	31
5.2.3.	Spezifischer Kaliumanstieg	32
5.3.	Klinische Relevanz	34
6.	Zusammenfassung	35
7.	Literaturverzeichnis	36
8.	Thesen	41

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BGA	Blutgas-Analyse
CIDP	Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie
EMG	Elektromyographie
ENG	Elektroneurographie
fALS	Familiäre amyotrophe Lateralsklerose
IFET	Ischaemic forearm exercise test (Ischämischer Unterarmbelastungstest)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
K⁺	Kalium
Kontr.	Kontrollen
MCF	Maximal contraction force (maximale Kontraktionskraft)
MW	Mittelwert
Na⁺	Natrium
NIFET	Nonischaemic forearm exercise test (Nicht-ischämischer Unterarmbelastungstest)
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
Pat.	Patienten
SD	Standardabweichung
ZMG	Zentrum für Medizinisches Grundlagenforschung
Δ K⁺	Absoluter Kaliumanstieg

1. Einleitung

1.1. $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

1.1.1. Struktur und Funktion

Die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe ist eine essenzielle ATPase, die in jeder menschlichen Zelle gefunden werden kann. Sie gehört zur Gruppe der P-Typ-ATPasen, was bedeutet, dass sie sich während des Zyklus selbst phosphoryliert. Als Heterotrimer besteht sie aus einer α -, β - und γ -Untereinheit (Abb. 1). Den größten Teil der ATPase bildet die α -Einheit mit zehn transmembranen α -Helices. Der β -Anteil beinhaltet den Abschnitt, der für die Glykosilierung der Pumpe von Bedeutung ist, wohingegen die Rolle der γ -Untereinheit noch nicht genau geklärt ist. Es wird allerdings eine regulatorische Funktion angenommen (Horisberger 2004; Geering 2008; Kutz et al. 2018).

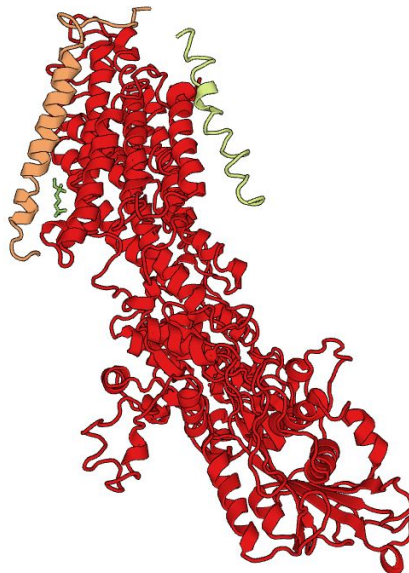


Abb. 1: Struktureller Aufbau der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, rot: α -Einheit, orange: β -Einheit, grün: γ -Einheit
(The Protein Data Bank 2007)

Mit Hilfe der Pumpe werden unter ATP-Verbrauch drei Natrium-Ionen aus der und zwei Kalium-Ionen in die Zelle transportiert. Durch den ungleichen Austausch an Ladungen ist der Transporter elektrogen und treibt mit dem von ihm aufgebauten Natrium-Gradienten zahlreiche weitere Transporter in der Zelle an. Neben den K^+ -Kanälen in der Zellmembran spielt die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ außerdem eine große Rolle in der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials (ca. -40 bis -70mV) (Phillips et al. 2013).

Während einer Muskelkontraktion werden nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren an der motorischen Endplatte aktiviert und verursachen einen Natrium-Einstrom in die Muskelzelle. Dieser wiederum führt zu einem Anstieg des Membranpotentials in der Zelle, was eine Öffnung von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen bedingt. Dadurch kommt es zu einer positiven Verstärkung des Natrium-Einstroms und das Membranpotential nähert sich dem Natrium-Gleichgewichtspotential (ca. +60mV) an. Die Depolarisation öffnet spannungsabhängige Kalzium-Kanäle im Sarkoplasmatischen Retikulum und leitet somit die Muskelkontraktion in der Muskelzelle ein. Zur Repolarisation öffnen sich spannungsabhängige Kalium-Kanäle in der Zellmembran, die durch einen Kalium-Ausstrom die elektrische Differenz ausgleichen. Um nun wieder in den Ausgangszustand der Ionenverteilung zu kommen, wird die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ benötigt (Alberts et al. 2015).

1.1.2. Regulierung

Bei der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ wird die akute Regulierung - durch Second Messenger - von der Langzeitregulierung - die durch den Eingriff in die Synthese und den Abbau der ATPase hervorgerufen wird - unterschieden.

(a) Akute Regulierung

Bei der akuten Regulierung spielt die Ionenverteilung in und außerhalb der Zelle die größte Rolle. So führt eine hohe Natriumkonzentration intrazellulär oder eine hohe Kaliumkonzentration extrazellulär zu einer gesteigerten Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Daher erklärt sich der sprunghafte Anstieg der Transportkapazität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, die während der Beanspruchung des betroffenen Muskels auftritt. Ebenso konnten einige Substanzen gefunden werden, die die Aktivität der Pumpe kurzfristig erhöhen. Dazu zählen beispielsweise die Epinephrine, Insulin, IGF-1 und Calcitonin (Clausen 2003b; Longo et al. 2001; Obradovic et al. 2017; Pirkmajer und Chibalin 2016; Sweeney und Klip 1998).

(b) Langzeitregulierung

In die Langzeitregulierung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ greifen viele verschiedene Faktoren - wie beispielsweise die Schilddrüsenhormone, Diabetes mellitus oder eine Herzinsuffizienz - mit ein (Abb. 2)(Li und Langhans 2015; Sweeney und Klip 1998). Eine altersabhängige Regulation der Pumpe konnte allerdings nicht sicher festgestellt werden (Clausen 2003a). Einen wichtigen Punkt bei der Hoch- bzw. Herunterregulierung scheint das Training der Muskulatur zu spielen. Es wurde festgestellt, dass eine längerfristige erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration - die bei Aktivierung der Muskulatur auftritt - zu einer gesteigerten Synthese der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ führt. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Mechanismen die Synthese

beim Training der Muskulatur beeinflussen. Bei einem kontinuierlichen Training konnte eine Erhöhung der Anzahl an $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ festgestellt werden. Dieser Effekt scheint im fortgeschrittenen Alter ausgeprägter zu sein. Allerdings bezieht sich dies immer nur auf die konkret beanspruchten Muskeln und stellt keinen generellen Effekt auf den ganzen Körper dar. So steigert ein gezieltes Muskeltraining effektiver die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ -Aktivität als Ausdauertraining. Auch in der Langzeitregulierung greift das Kalium mit ein, indem ein länger andauernder Kaliummangel zu einer verringerten Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ führt. Eine Rolle dabei spielt, dass ein Kaliummangel zu einer reduzierten Insulinsensitivität der Pumpe führt und die Synthese dadurch gehemmt wird. Bei einem Kaliumüberschuss dagegen sind die gegenteiligen Effekte zu beobachten (Clausen 2003a; Clausen 2003b; Pirkmajer und Chibalin 2016).

Des Weiteren wurden bei Patienten mit myotoner Dystrophie und McArdle-Erkrankung eine reduzierte Anzahl an $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Pumpen}$ in Muskelbiopsien gefunden (Desnuelle et al. 1982; Andersen et al. 2013). Dies könne jedoch nicht ausschließlich durch die Muskelinaktivität der Patienten erklärt werden (Clausen 2003b).

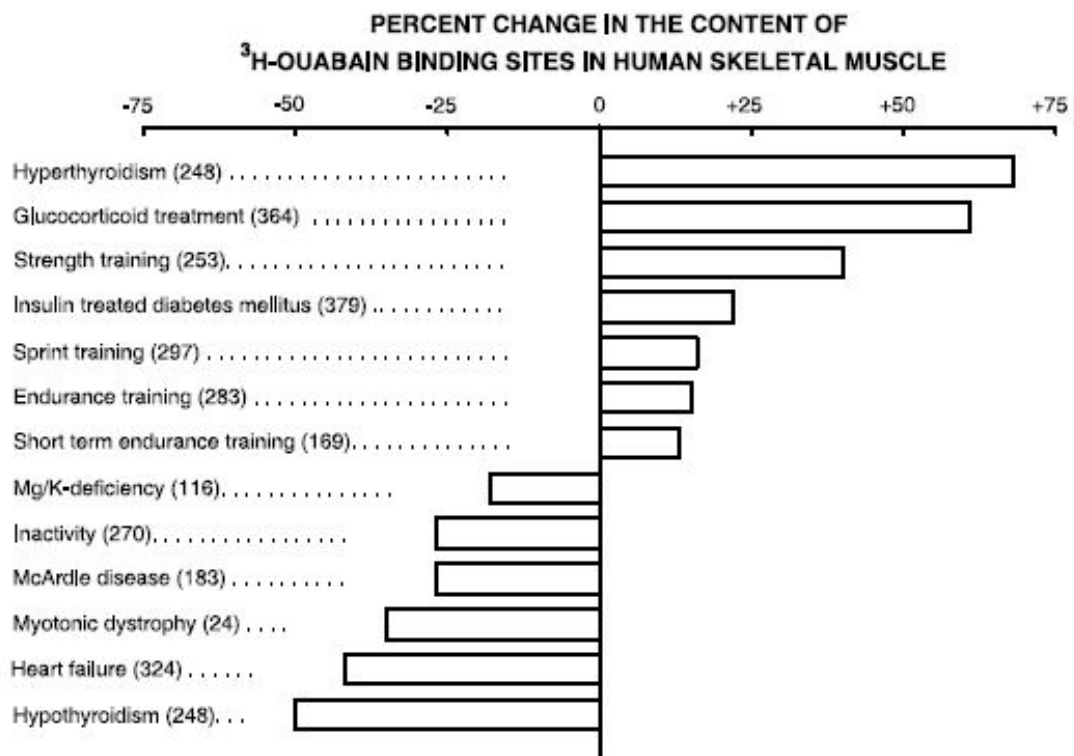


Abb. 2: Relative Veränderungen in der Anzahl der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ im *M. vastus lateralis* in Zusammenhang mit einigen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen (Clausen 2003b)

1.2. Neurogene Muskelatrophien

Die neurogenen Muskelatrophien entstehen durch eine Störung im zentralen oder peripheren Nervensystem. Als Folge bilden sich Paresen und Atrophien der versorgten Muskelgruppen aus, die nach längerem Bestehen der neuralen Deinnervation zu Bindegewebe umgebaut werden. Bei den neurogenen Lähmungen wird weiter nach zentral und peripher unterschieden - je nachdem, ob das erste Motoneuron (zentral im Motorkortex) oder das zweite Motoneuron (peripher im Vorderhorn des Rückenmarks) betroffen ist. Die peripheren Paresen stellen sich mit einem reduzierten Muskeltonus, abgeschwächten oder erloschenen Muskeleigenreflexen und Faszikulationen der Muskulatur dar (Bertorini 2011). Dagegen äußern sich zentrale Paresen als spastische Lähmungen mit einem erhöhten Muskeltonus, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologischen Reflexen der Pyramidenbahn (u.a. Babinski-Reflex)(Schmiedel und Reichmann 2004).

1.2.1. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine degenerative Systemerkrankung des motorischen Systems. Dabei sind die Motoneurone der Pyramidenbahn (1. Motoneuron) (Abb. 3) ebenso betroffen wie die α -Motoneurone in den spinalen Vorderhornzellen (2. Motoneuron) und die bulbären motorischen Hirnnervenkerne (Zierz 2014).

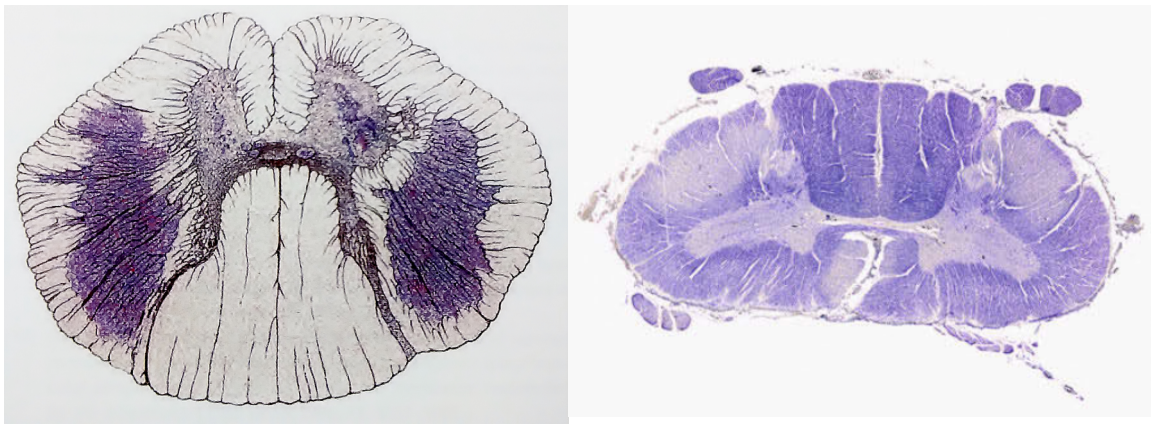


Abb. 3:

links: Zeichnung von Charcot (1878):
"Symmetrische Sklerose der Vorderseitenstränge, Zerfallsherde an verschiedenen Punkten der grauen Substanz" (Charcot et al. 1878)

rechts: Mikroskopie des Rückenmarks mit ausgeprägter sekundärer Degeneration mit Entmarkung, besonders deutlich in den Seiten- und Vordersträngen (Klöppel et al. 2012)

Die Inzidenz bei Erwachsenen liegt bei 2,7 Neuerkrankungen /100 000 Personenjahre und zeigt eine Präferenz des männlichen Geschlechts (Logroscino et al. 2010). Der Großteil der Fälle von

ALS treten sporadisch auf, allerdings ist bei ca. 5-10% der Fälle von einer hereditären Ursache (fALS) auszugehen.

Als Ausgangssymptomatik beschreiben die Patienten meist asymmetrische progrediente Muskelparesen und Atrophien der Extremitäten und/oder eine Bulbärparalyse. Die primäre Lokalisation der Beschwerden ist sehr variabel (Tab. 1). Dabei werden die distalen Partien anfänglich bevorzugter als die proximalen Anteile der Extremitäten befallen. Begleitet werden die Paresen von weiteren Symptomen der Schädigung des ersten und zweiten Motoneurons. Dazu gehören - neben den oben beschriebenen Symptomen - auch Faszikulationen, vermehrte Muskelkrämpfe (Crampi), Sprech- und Schluckstörungen ebenso wie Spastiken. Sensible Ausfälle sind im Allgemeinen nicht vorhanden (Rutkove 2015). Aufgrund des generalisierten Verlaufs der Krankheit - und des daraus folgenden sich ausbreitenden Befalls der Muskulatur - führt die Krankheit üblicherweise innerhalb von ca. 3-5 Jahren zur respiratorischen Insuffizienz (Brown et al. 2000).

	Rosenbohm et al. 2017 n=699	Talman et al. 2016 n=1677	Logroscino et al. 2010 n=1028	Brown et al. 2000 n=2517
Cervical	27,0%	30%	61,7%	35,2%
Lumbal	30,7%	30%		33,2%
Bulbär	34,1%	26%	27%	19,4%

Tab. 1: Lokalisation der Paresen bei Erstsymptomatik; n: Anzahl der Testpersonen

Im Bezug auf einen selektiven Befall bestimmter Muskelgruppen im Frühstadium der Krankheit werden bei der ALS klinische Sonderformen unterschieden. Eine klinische Sonderform stellt beispielsweise das Flail-Arm-Syndrom - auch Vulpian-Bernhardt-Syndrom oder Man-in-the-barrel-Syndrom genannt - dar. Dabei tritt eine Paraparese der proximalen Anteile der oberen Extremität auf. Die Muskulatur der unteren Extremität und der Hirnnerven bleibt anfangs weitestgehend unbeteiligt. Zusätzlich zeigen Patienten mit dieser Form der ALS eine gesteigerte Überlebenszeit im Vergleich zu anderen ALS-Formen (Hubers et al. 2016; Talman et al. 2016; Wijesekera et al. 2009).

Obwohl die Diagnose hauptsächlich klinisch gestellt wird, ist die Elektrophysiologie ein wichtiger Faktor in der Diagnostik der ALS, um die Schädigungen der Motoneurone abschätzen zu können (Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2015). In der Elektromyographie findet man Zeichen von akuter und chronischer Denervierung in mehreren Muskelgruppen als Anhalt für eine Schädigung des 2. Motoneurons. Dazu gehören Fibrillations- und Faszikulationspotentiale und eine reduzierte Dichte des Innervationsmusters. Zusätzlich stellt eine verminderte Entladungsrate der Potentiale motorischer Einheiten bei maximaler

Willkürinnervation einen Hinweis auf eine Schädigung des 1. Motoneurons dar. In der Elektroneurographie stellt man eine generalisierte niedrige Amplitude der motorischen Summenaktionspotentiale fest. Dabei kann die Nervenleitgeschwindigkeit - vor allem in der Frühphase der Krankheit - im Normbereich liegen und sich erst im fortgeschrittenen Stadium leicht reduzieren. Die Elektroneurographie der sensiblen Nerven bleibt weitestgehend unauffällig (Henderson und McCombe 2017).

1.2.2. Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) gehört zu den immunvermittelten Neuropathien, die mindestens über acht Wochen progredient verläuft. Die genaue Ätiologie ist noch nicht geklärt, aber es wurden zahlreiche Zusammenhänge mit anderen Grunderkrankungen gefunden. Darunter finden sich beispielsweise das Plasmozytom (Ramchandren und Lewis 2009; Ramchandren und Lewis 2012), rheumatoide Erkrankungen (Rechthand et al. 1984) oder die membranöse Glomeronephritis (Emsley und Molloy 2002). Die Krankheit wird hervorgerufen durch autoreaktive T-Zellen, die die Myelinscheiden und ihre membranständigen Proteine und Ganglioside angreifen.

Die Prävalenz beträgt ca. 1-2 /100 000 Einwohner und hat seinen Altersgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (Laughlin et al. 2009; McLeod et al. 1999). Dabei ist ein erhöhtes Risiko bei Männern zu beobachten (McCombe et al. 1987).

Die Patienten beschreiben als Ausgangssymptomatik eine chronisch progrediente oder schubweise verlaufende Muskelschwäche über mindestens acht Wochen, die meist symmetrisch an proximalen und distalen Muskelgruppen auftritt. Dazu treten in den meisten Fällen sensible Ausfallerscheinungen - wie Kribbeln oder Schmerzen und eine verminderte Feinmotorik - hinzu. Die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt oder völlig erloschen, während das autonome Nervensystem normalerweise nicht betroffen ist (Reynolds et al. 2016).

In der Liquoruntersuchung stellt man – ähnlich des Guillain-Barré-Syndroms - einen erhöhten Eiweißgehalt bei normaler Zellzahl (albuminozytäre Dissoziation) fest. In 65% der Fälle können zusätzlich oligoklonale Banden gefunden werden (Dalakas et al. 1980). Im ENG zeigt sich eine verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit, eine verzögerte F-Wellen-Latenz und eine verminderte F-Wellenpersistenz, was auf die vermehrte Demyelinisierung zurückzuführen ist. Auch im EMG finden sich Zeichen der chronischen Denervierung in Form von florider Spontanaktivität und einem neurogenen Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation (Gilmore et al. 2016).

Bei der CIDP werden einige Sonderformen unterschieden. Dazu gehören die sensorische CIDP, die CIDP mit M-GUS, die CIDP mit zusätzlicher monoklonaler IgM-Gammopathie und Nachweis von Antikörpern gegen Myelin-Glykoprotein (MAG-AK) und die axonale CIDP. Eine weitere Sonderform stellt die multifokale erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie (MADSAM) - oder auch Lewis-Sumner-Syndrom - dar. Diese Form zeichnet sich durch ihr asymmetrisches Verteilungsmuster und ihr häufiger Beginn an der oberen Extremität aus. Des Weiteren sind der Nachweis von multifokalen Leitungsblöcken in der Elektrophysiologie charakteristisch (Gilmore et al. 2016).

1.3. Allgemeine Elektrophysiologie

Motorische Neuropathien führen zu einer Reihe an charakteristischen Veränderungen in den motorischen Einheiten, die in der Elektrophysiologie mittels ENG und EMG quantifiziert werden können.

1.3.1. Elektroneurographie (ENG)

Im ENG kann entlang eines Nervs die motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und die Amplitude des motorischen Antwortpotentials beurteilt werden. Dabei kann mit Hilfe des ENG unterschieden werden, ob eine axonale oder eine demyelinisierende Schädigung des Nerven vorliegt. Bei einer demyelinisierenden Schädigung ist die NLG herabgesetzt. Dagegen stellt sich ein axonaler Schaden mit einer starken Amplitudenreduktion von einer proximalen im Vergleich zu einer distalen Stimulation - als partieller oder kompletter Leitungsblock - dar.

Ebenso werden beim ENG die F-Wellen zur Beurteilung der proximalen Anteile des Nervs bestimmt. Dort zeigt sich bei Neuropathien eine Zunahme der F-Wellen-Latenz oder ein kompletter oder inkompletter (=verminderte F-Wellen-Persistenz) Ausfall der F-Welle, was ein Ausdruck für die Demyelinisierung des Nervs darstellt (Stöhr und Kraus 2002).

1.3.2. Elektromyographie (EMG)

Ein zweiter wichtiger neurophysiologischer Test in der Diagnostik von neurogenen Atrophien ist das EMG. Hierbei können verschiedene Parameter von Bedeutung sein.

(a) Spontanaktivität

Bereits beim Einstechen der Nadelelektrode sind pathologische Spontanaktivitäten in Form von Fibrillationen, steiler positiver Wellen, Faszikulationen und komplexer repetitiver Entladungen zu erfassen, die alle Ausdruck eines Denervierungsprozesses sind und nicht in gesunden Personen auftreten (Abb. 4).

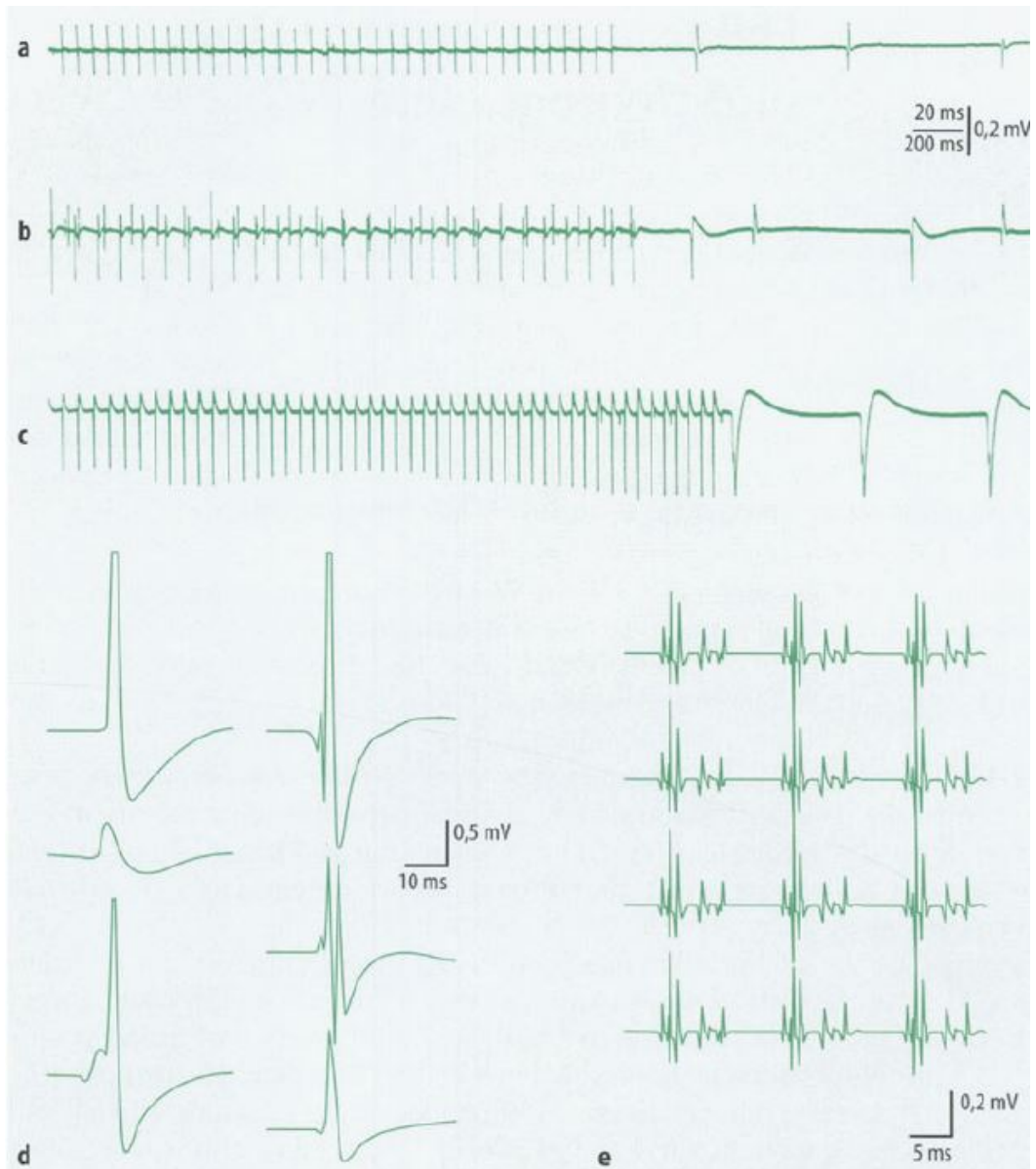


Abb. 4: Beispiele der Spontanaktivität: a: Fibrillationspotentiale; b: Gleichzeitige Entladung von Fibrillationen und positiven Wellen; c: Steile positive Wellen; d: Faszikulatinspotentiale; e: Komplexe repetitive Entladungen (Stöhr und Kraus 2002)

(b) Muskelaktionspotential

Der zweite Teil der EMG-Untersuchung stellt die Untersuchung der willkürlich aktivierten Muskelaktionspotentiale dar. Bei peripher neurogenen Erkrankungen werden die Muskelfasern durch die Denervierung einzelner motorischer Einheiten nicht mehr synchron erregt und bilden daher kein gemeinsames Summenaktionspotential. Durch die kollaterale Reinnervation - also die Wiedereingliederung der denervierten Muskeln in intakte motorische Einheiten - kommt es bei neurogenen Paresen zu Satellitenpotentialen, die zu einer steigenden mittleren Potentialdauer führen.

Durch den fortschreitenden Ausbau von neuen Axonenverbindungen entsteht das charakteristische Bild einer chronischen Denervierung, welches aus einem überhöhten und gelichteten Aktivitätsmusters bei maximaler Willkürinnervation besteht. Dies ist zurückzuführen auf die geringere Anzahl an motorischen Einheiten (gelichtetes Muster), die aber eine größere Anzahl an Muskelfasern beinhalten (überhöhte Amplitude) (Abb. 5) (Stöhr und Kraus 2002).

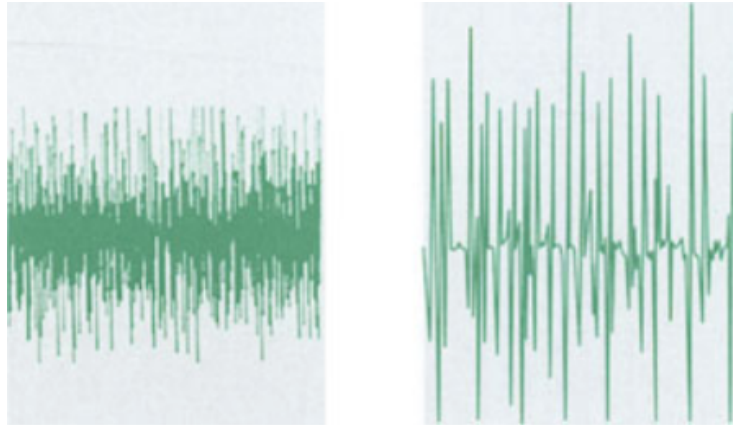


Abb. 5: Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation: links: gesundes Aktivitätsmuster; rechts: neurogenes Aktivitätsmuster (Stöhr und Kraus 2002)

(c) Rekrutierung und Frequenz

Bei gesunden Patienten sind bei einer milden Kraftanstrengung ca. 1-2 motorische Einheiten aktiv, die jeweils mit einer Frequenz von 5-7Hz feuern. Um mehr Kraft aufbauen zu können, spielen zwei Mechanismen eine Rolle. Zum einen werden noch nicht aktivierte motorische Einheiten rekrutiert und zum anderen wird die Entladefrequenz der bereits aktiven Einheiten erhöht. Diese beiden Mechanismen arbeiten simultan und greifen ineinander, allerdings ist noch nicht genau geklärt, welcher der beiden dabei die größere Rolle spielt. Der Quotient aus durchschnittlicher Entladefrequenz pro Anzahl der aktiven Einheiten bleibt jedoch stets kleiner als 5Hz.

Die Rekrutierungsmuster von motorischen Einheiten bei Erkrankungen mit neurogenen Muskelatrophien unterscheiden sich stark von denen in gesunden Personen, wenn die willkürliche Kraft sukzessive erhöht wird. So ist aufgrund der geringeren Anzahl an motorischen Einheiten ein späteres Rekrutieren von weiteren motorischen Einheiten auffällig. Zusätzlich wird der Verlust der motorischen Einheiten durch eine enorm erhöhte Entladungsfrequenz (bis zu 50Hz) der aktiven Einheiten kompensiert. Im Gegensatz dazu werden bei Myopathien bereits bei sehr geringem Kraftaufwand viele motorische Einheiten rekrutiert. Dies ist Folge daraus, dass bei Myopathien die Stärke der einzelnen Einheiten - aufgrund des Verlustes an Muskelfasern - reduziert ist (Kimura 2002).

1.4. Unterarmbelastungs-Test

In der Diagnostik von metabolischen Myopathien wird aktuell in der Klinik ein so genannter Ischämietest durchgeführt. Während dieses Tests wird über eine Minute - unter Abbinden der Blutzufuhr durch eine Oberarmmanschette - eine ischämische periodische Kontraktion der Unterarmmuskulatur durchgeführt und anschließend Laktat und Ammoniak - als Marker des Energiestoffwechsels der Muskelzellen - bestimmt. Während des Tests sollte das Laktat und das Ammoniak ansteigen, wobei man eine positive Korrelation zwischen Laktat und Ammoniak feststellen kann. Abweichungen davon können beispielsweise auf einen Defekt der Glykolyse (Ammoniakanstieg↑, Laktatanstieg↓) oder auf einen Myoadenylat-Deaminasemangel (Ammoniakanstieg↓, Laktatanstieg↑) hinweisen (Zierz et al. 1989).

Nachteilig am Ischämietest ist allerdings, dass er selbst bei gesunden Probanden starke Schmerzen verursacht und schlecht toleriert wird. Noch dazu sind die Beschwerden bei Patienten mit der McArdle-Erkrankung stärker ausgeprägt und es wurde sogar über einen Fall eines schweren Kompartmentsyndroms im Anschluss an den Test berichtet (Lindner et al. 2001). Aus diesem Grund sollte eine nicht-ischämische Untersuchung als Alternative geschaffen werden. Zur Vergleichbarkeit von Ergebnissen mit ischämischer und nicht-ischämischer Muskularbeit wurde eine Studie - im Bezug auf Laktat-, Kalium- und Ammoniakveränderungen bei Belastung - durchgeführt, die jeweils das gleiche Protokoll unter ischämischen und nicht-ischämischen Bedingungen durchführte. Dabei ergaben sich vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Testdurchläufen. Daraus wurde gefolgert, dass ein nicht-ischämischer Belastungstest ebenso zur Analyse von Laktat-, Kalium- und Ammoniakveränderungen herangezogen und mit Ergebnissen eines ischämischen Test verglichen werden kann. (Kazemi-Esfarjani et al. 2002)

In einer früheren Studie aus dem Jahre 1990 wurde bereits untersucht, wie sich verschiedene Elektrolyte während der Arbeit der Unterarmmuskulatur verhalten, da die Konzentrationsgradienten eine führende Rolle in der Zellfunktion spielen. Es wurde festgestellt, dass der Ausstrom des Kaliums in das Blut einen physiologischen Prozess darstellt, der mit dem ischämischen Unterarmbelastungstest verfolgt werden kann. Dabei wurde allerdings nur der Verlauf nach Beendigung der Arbeit und die schnelle Rückbildung des Kaliumanstiegs beobachtet (Abb. 6) (Wevers et al. 1990).

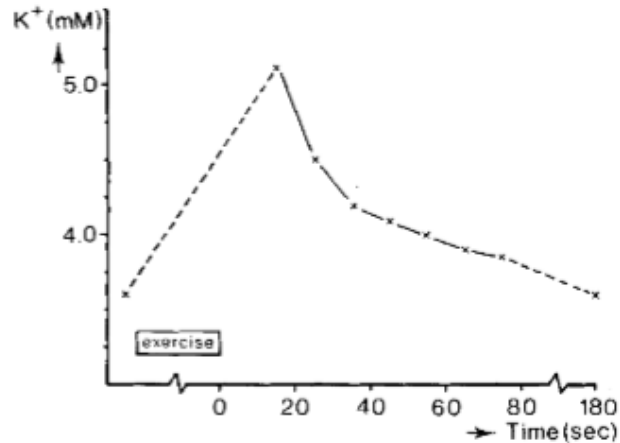


Abb. 6: Repräsentatives Beispiel eines Verlaufs des Kaliums nach Belastung bei Gesunden (Wevers et al. 1990)

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit myotoner Dystrophie finden. Dabei zeigte sich ein abnorm hoher absoluter Kaliumanstieg im Plasma während eines ischämischen Unterarmbelastungs-Tests (IFET) (Wevers et al. 1990). Es wurde angenommen, dass dieser exzessive Kaliumanstieg für diese Erkrankungsgruppe spezifisch ist, da dort die Anzahl an Na⁺-K⁺-ATPasen erniedrigt sind (Andersen et al. 2013; Desnuelle et al. 1982).

In einer neueren Studie unserer Arbeitsgruppe wurde nun gezeigt, dass auch bei Patienten mit sporadischer Einschlusskörpermyositis während eines nicht-ischämischen Unterarmbelastungs-Tests (NIEFT) ein erhöhter Kaliumspiegel im Plasma gefunden werden konnte (Richter 2018). Daher wird angenommen, dass der erhöhte spezifische Kaliumanstieg eher als Folge distaler Paresen gewertet werden kann, als dass es ein krankheitstypisches Merkmal der myotonen Dystrophien darstellt.

Dies wiederum wirft die Frage auf, ob dieses Phänomen eines erhöhten spezifischen Kaliumanstiegs bei distalen Paresen nur bei myopathischen Paresen oder auch bei neurogenen Paresen zu finden ist. Möglicherweise könnte hier das unter 1.3.2.c beschriebene unterschiedliche Rekrutierungs- bzw. Frequenzverhalten eine Rolle spielen.

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Kaliumveränderungen im Serum bei unterschiedlichen fest definierten Unterarmbelastungssituationen an gesunden Probanden ebenso wie an Patienten mit neurogenen Paresen.

Im Hinblick auf frühere Arbeiten (Richter 2018; Wevers et al. 1990), die einen erhöhten Kaliumanstieg bei Myopathien nachwiesen, sollte den Fragen nachgegangen werden:

1. Können bei neurogenen Paresen ähnliche Ergebnisse im Kaliumverlauf unter Belastung beobachtet werden wie bei den Myopathien?
2. Wie verhält sich das Kalium während einer Belastung mit unterschiedlichen Graden der Kraftanstrengung?
3. Gibt es Unterschiede im Kaliumverlauf bei Gesunden mit reduzierter Kraft und Patienten mit neurogenen Paresen?

Dazu wurden an gesunden Personen und an Patienten mit motorischen Neuropathien der distalen Muskulatur ein standardisierter nicht-ischämischer Unterarmbelastungstest (NIFET) durchgeführt, bei dem jeweils drei verschiedene Kraftgrade getestet wurden. Dabei wurden die Veränderungen des Serumkaliums während der Belastung beobachtet und mit der jeweils geleisteten Arbeit der einzelnen Kraftgrade korreliert (= spezifischer Kaliumanstieg).

3. Material und Methodika

3.1. Studienkollektiv

Ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Untersuchung von Elektrolytveränderungen mit Hilfe einerseits einer intramuskulären Mikrodialyse direkt aus dem Muskel und andererseits aus venösem Blut während des Unterarmbelastungstest lag vor. In dieser Studie wurde die weniger invasive Variante der Bestimmung über das venöse Serum der Probanden verwendet.

Die in dieser Studie durchgeführten Versuchsreihen entsprechen in ihrem Aufbau und Durchführung den Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Alle Probanden (Patienten und Kontrollen) wurden im Voraus über den genauen Ablauf und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Versuchsdurchführung und der anschließenden Untersuchung ihrer Blutproben schriftlich zu Protokoll.

3.1.1. Patienten

In dieser Arbeit wurden sieben Patienten mit chronischen neurogenen Muskelatrophien untersucht, die in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Halle (Saale) in Behandlung waren. Dabei wurden nur die Patienten mit eingeschlossen, die eine Atrophie der Unterarmmuskulatur aufwiesen. Zusätzlich wurden bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patienten Anzeichen der chronischen Denervierung der Armmuskulatur in einer vorherigen EMG-Untersuchung festgestellt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen, insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Glukokortikoid-Therapie und kardialen Vorerkrankungen, da dies eine zusätzliche Beeinträchtigung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ darstellen würde (vgl. Kap. 1.1.2(b)).

Eine Übersicht über die die Diagnosen und die Altersverteilung der Patienten bietet Tabelle 2.

Patienten nr.	Alter	Diagnose	Paresen proximal/distal	Alter bei Erstdiagnose
1	32	CIDP (Lewis-Sumner-Syndrom)	+ / ++	30
2	80	ALS	+ / +	79
3	39	ALS (Flail-Arm-Syndrom)	+++ / ++	35
4	76	ALS	+ / +++	74
5	59	ALS	++ / +++	58
6	71	ALS	++ / ++++	69
7	53	CIDP	+ / +	52

Tab. 2: Patientenkollektiv; ALS: Amyotrophe Lateralsklerose, CIDP: Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie; +: leicht reduzierte Kraft, ++: mäßig reduzierte Kraft, +++: stark reduzierte Kraft

3.1.2. Kontrollen

Als Kontrollgruppe wurden 12 altersentsprechende, gesunde Freiwillige untersucht, die sich zum Zeitpunkt der Testdurchführung in keiner neurologischen oder orthopädischen Behandlung befanden. In der Kontrollgruppe wurden die gleichen Ausschlusskriterien - keine Schilddrüsenerkrankungen, kein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, keine bestehende Glukokortikoid-Therapie und keine kardialen Vorerkrankungen - wie in der Patientengruppe angewandt. Zusätzlich durften die Gesunden keine Anzeichen einer Muskelerkrankung aufweisen und im Moment der Untersuchung keine Schwäche in den Armen zeigen. Auch wurde überprüft, dass keine muskuläre Erkrankung in der Familienanamnese bekannt war. Bei den gesunden Probanden wurde der dominante Arm zur Durchführung des Tests verwendet.

3.2. Geräte

3.2.1. Handkraftmessgerät

Für die Kraftmessung der Kontraktionen während des Tests wurde ein Handkraftmessgerät verwendet, das in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Pauer aus dem Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung (ZMG) der medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg entwickelt wurde. Es besteht aus einem Dynamometer, dessen Kraftsensoren die genaue isometrische Kraftentwicklung des Probanden messen (Abb. 7).

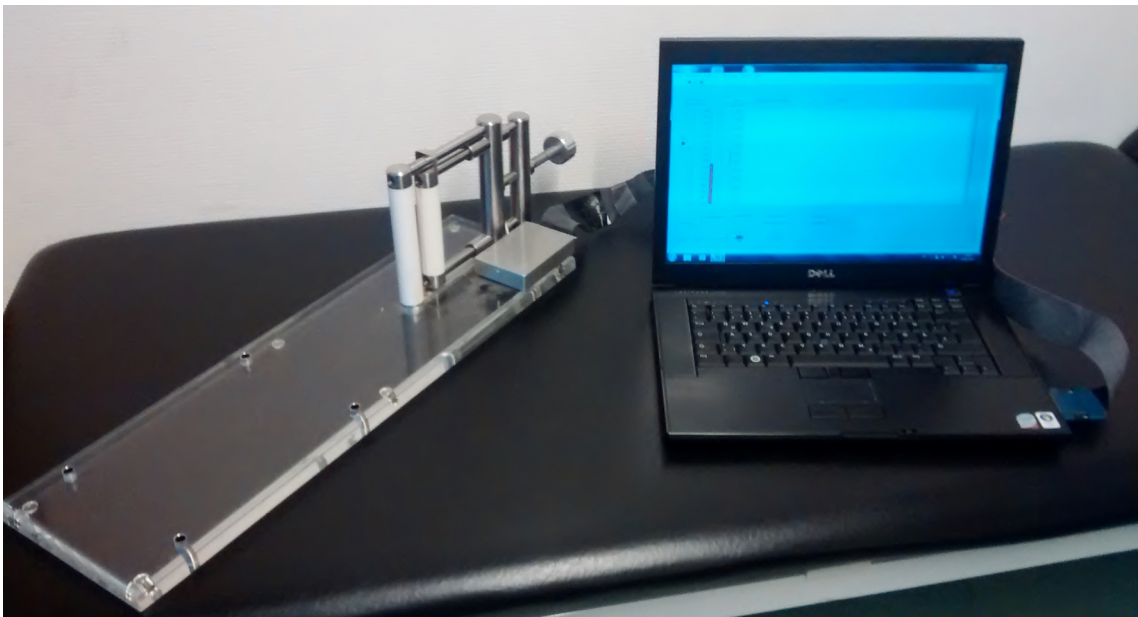


Abb. 7: Handkraftmessgerät mit Dynamometer

Darüber hinaus ist das Handkraftmessgerät an einen Laptop mit speziell dafür entwickelter Software (Data Acquisition Card: DAQCard-6024E, Data Acquisition Software: LabView) angeschlossen. Mit dieser lassen sich die Maximalkraft (MCF) eines Probanden messen und graphische Orientierungslinien anhand der MCF einfügen. So ist es dem Probanden möglich, seine aktuell geleistete Kraft visuell zu steuern und innerhalb des vorgegeben Intervalls zu halten (Abb. 8). Zur Durchführung des Tests lässt sich eine akustische Taktgebung sowie die Dauer des Versuchs festlegen. Ebenso gibt die Software zu Analysezwecken die geleistete Kraft als Area under the curve (AUC) [Ns] und die Maximalkraft [N] aus (Abb. 9).

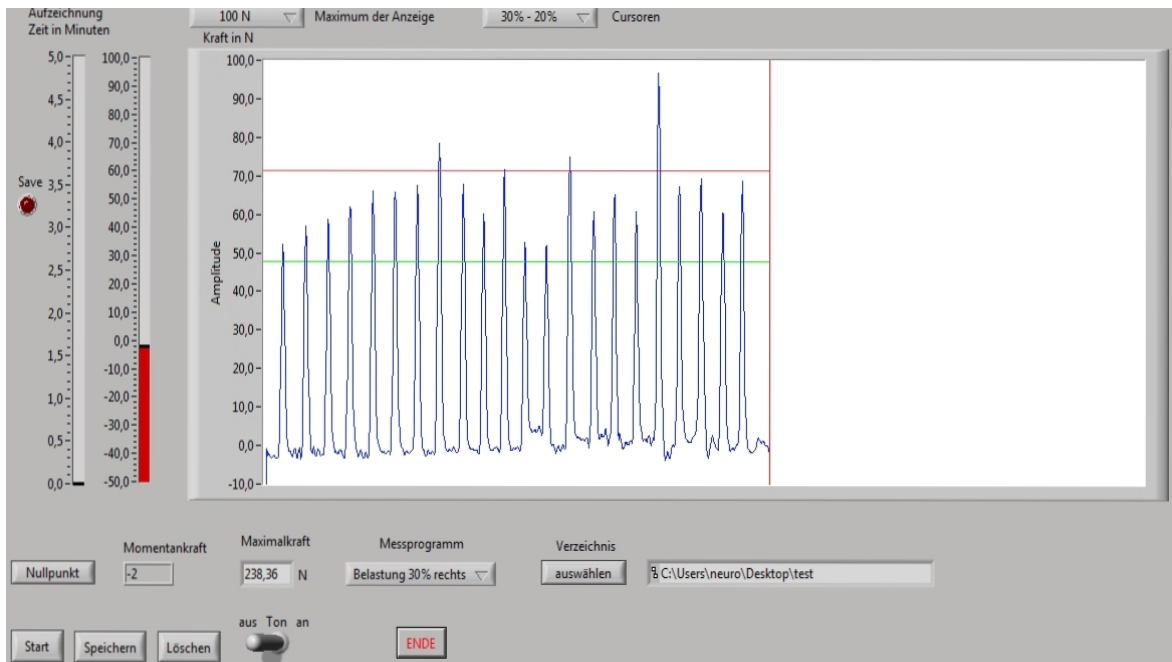


Abb. 8: Bildschirmanzeige des Handkraftmessgerätes am Beispiel einer Belastung mit 20-30% der Maximalkraft: X-Achse: Zeit [min], Y-Achse: Kraft [N]. Die blaue Kurve entspricht der aktuell geleiteten Kraft im Verlauf. Die Maximalkraft (MCF) wird unten links angegeben (im Beispiel: 238,36N). Die grüne (im Beispiel 20% der MCF: 47,67N) und die rote waagrechte Linie (im Beispiel 30% der MCF: 71,51N) zeigen den unteren und den oberen Zielwert an.

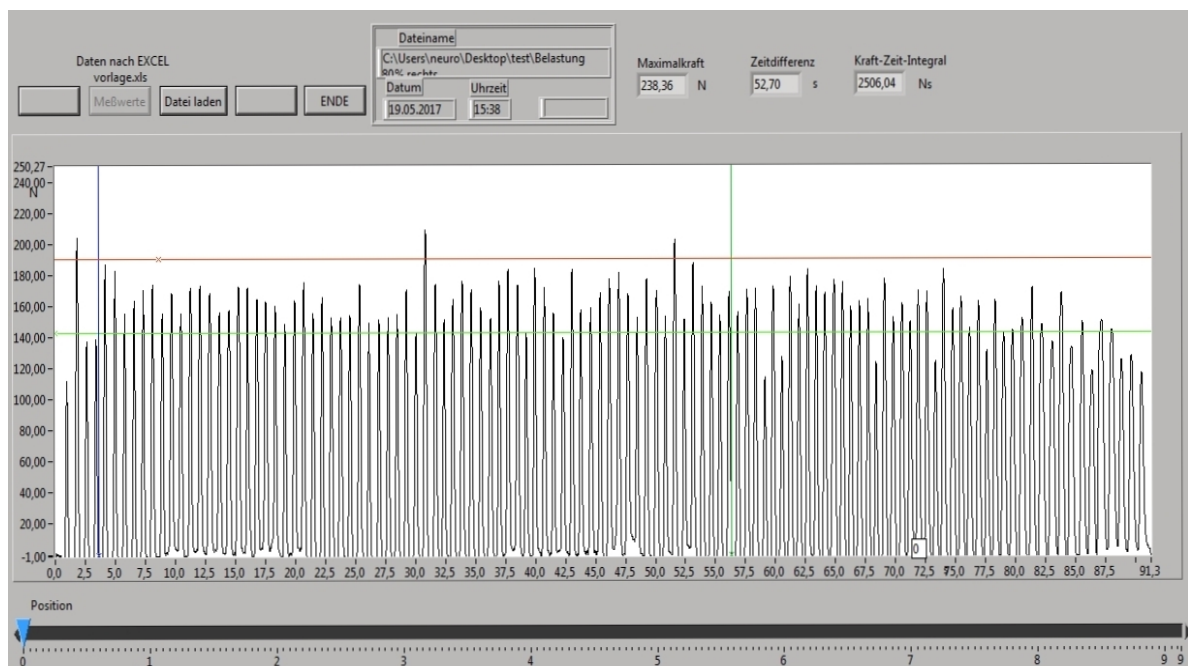


Abb. 9: Analyseprogramm zur Bestimmung des geleisteten Workloads am Beispiel 70-80% der Maximalkraft. X-Achse: Zeit [min], Y-Achse: Kraft [N]. Senkrechte Stiche (blau und grün) geben den Bereich der Analyse an. Oben rechts werden die Maximalkraft (im Beispiel: 238,36N), die Zeitdifferenz des Analysezeitraums (im Beispiel: 52,7s) und die geleistete Kraft als Area under the Curve (im Beispiel: 2506,04Ns) angegeben.

3.2.2. Blutgasanalysegerät

Die Blutproben zur Kaliumbestimmung wurden in Heparin-Röhrchen (2ml) abgenommen und direkt im Anschluss mit einem Blutgasanalysator (ABL800 FLEX Blutgasanalysator) analysiert. Der Kaliumspiegel wird mit Hilfe des potentiometrischen Prinzips bestimmt. Bei dieser Methode wird die Spannung zwischen einer Referenz- und einer Messelektrode bestimmt, die in die Probenlösung getaucht sind. Durch eine vorherige Kalibrierung der Elektroden mit zwei verschiedenen Lösungen kann daraus die Konzentration der Probenlösung berechnet werden (Dörner 2013). Die Kalium-Messelektrode besteht aus einer PVC-Membran, die mit zwei Kalium-Lösungen der Konzentration 4,0mmol/l und 40,0mmol/l kalibriert wurde. Dabei liegt der Messbereich der Maschine bei 0,5 - 25mmol/l und der Referenzbereich wurde auf 3,3 - 5,5mmol/l festgelegt (Radiometer Medical ApS 2008).

3.3. *Versuchsprotokoll*

Zur Vorbereitung auf den Test, hatten alle Probanden für mindestens 12 Stunden vor dem Test weder Alkohol noch Nikotin zu sich genommen. Auch hatten sie für einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden keine ausgeprägte körperliche Arbeit geleistet.

Für die Blutabnahmen während des Versuchs wurde eine Flexüle (Vasofix® Braunüle G18 der Firma B. Braun) in die V. mediana cubiti des Armes gelegt, mit dem der Test durchgeführt wurde. Dabei wurde bei der Patientengruppe der Arm verwendet, an dem die Paresen am stärksten ausgeprägt waren. Bei der gesunden Kontrollgruppe wurde jeweils der dominante Arm verwendet. Nach einer 30-minütigen Ruhephase – zur Normalisierung des Kaliums - wurde der Ausgangsspiegel des Kaliums bestimmt.

Der Griffabstand des Handkraftgerätes wurde individuell auf die Handgröße der Testperson eingestellt, um eine komfortable Kontraktion zu ermöglichen. Im Anschluss wurde die maximale Kontraktionskraft (MCF) - durch kurzzeitige maximale Kontraktion der Fingerbeuger - bestimmt. Um eventuelle Fehler auszuschließen, wurde die Messung des MCF dreimal hintereinander durchgeführt und der höchste Wert dieser Messungen als Referenzwert festgelegt.

Alle Probanden führten ein standardisiertes Protokoll durch. Die Arbeit wurde unter nicht-ischämischen Bedingungen - das heißt ohne Blutunterbindung am Oberarm - durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit gegenüber des so genannten Ischämietests deutlich besser ist (Lindner et al. 2001) und die Ergebnisse unter nicht-ischämischer Arbeit vergleichbar zu denen im Ischämietest sind (Kazemi-Esfarjani et al. 2002). Während des Tests

wurde über einen Zeitraum von drei Minuten eine isometrische rhythmische Kontraktion mit einer Frequenz von 1 Hz ausgeführt. Der Zeitraum und die Frequenz wurden für eine bessere Vergleichbarkeit mit Arbeiten zu Patienten mit Myopathien gewählt (Richter 2018) und um eine gewisse Mittlung der geleisteten Arbeit über die drei Minuten zu erhalten. Außerdem war die Aufrechterhaltung der Leistung auch bei hoher Kraftanstrengung (NIFET_{80%}) für die meisten Probanden über drei Minuten gut möglich. Die Stärke der Kontraktion wurde auf dem Monitor angezeigt und wurde von den Probanden dementsprechend kontrolliert, dass sie innerhalb der angezeigten Referenzwerte (z.B. Referenzlinien bei 20% und 30% der MCF) lag (Abb. 8). Dabei wurde darauf geachtet, dass zwischen den einzelnen Kontraktionen die Nulllinie wieder erreicht wurde - das heißt, dass eine völlige Entspannung der Muskulatur auftrat - und die akustische Taktgebung eingehalten wurde. Es wurde mit dem niedrigsten Bereich mit den Referenzlinien bei 20% und 30% der Maximalkraft begonnen (NIFET_{30%}). Nach einer Ruhepause von mindestens 10 Minuten - zur Normalisierung der Blutwerte - wurde ein zweiter Durchlauf mit dem Referenzbereich von 50% bis 60% (NIFET_{60%}) und ein dritter mit 70% bis 80% (NIFET_{80%}) der Maximalkraft durchgeführt. Die geleistete Kraft (Workload) während des Versuchs wurde als Area Under The Curve (AUC) definiert und im Anschluss an die Versuchsdurchführung analysiert (Abb. 9).

Die Blutprobenentnahme während des Tests erfolgte jeweils nach 1, 2 und 3 Minuten durch die zuvor gelegte Flexüle in der V. mediana cubiti. Die Kontraktion des Probanden wurde zur Abnahme der Proben nicht unterbrochen. Da gezeigt wurde, dass der Kaliumanstieg bereits in kurzer Zeit abgebaut wird (Wevers et al. 1990), wurde aus den drei Kalium-Proben eines Durchgangs immer der höchste Wert für die Auswertung herangezogen, um den maximalen Anstieg zu erhalten und eventuelle Messungenauigkeiten zu vermeiden.

Abbildung 10 zeigt einen Überblick über das komplette Versuchsprotokoll.

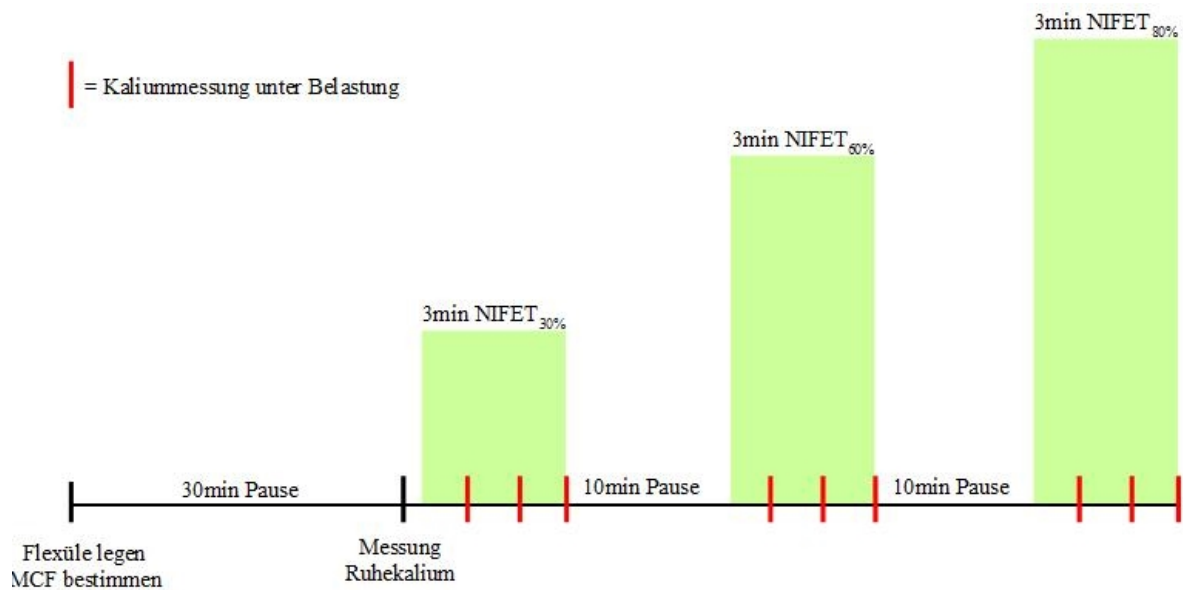


Abb. 10: Versuchsprotokoll

Zur weiteren Analyse wurde der spezifische Kaliumanstieg als Kaliumanstieg pro geleisteter Arbeit (spez. K^+ = K^+ -Anstieg / Workload) definiert. Da die Kaliumkonzentration wie weiter unten in Kap. 5.2. gezeigt über die drei Minuten konstant bleibt, spielt bei der Berechnung des spezifischen Kaliumanstiegs der Zeitraum, in dem das Workload gemessen wird, eine große Rolle. In dieser Arbeit wurde die Workload der kompletten Versuchsdurchführung von drei Minuten verwendet, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Arbeiten (Richter 2018) zu erhalten und eine Mittelung von eventuellen Schwankungen der Kraft zu erreichen.

3.4. Statistische Methoden

Die graphische Darstellung und statistische Analyse erfolgte durch das Programm *SigmaPlot* mit dem integrierten Programm *SigmaStat* (Version 11.0. der Firma *Systat Software GmbH*).

Die Untersuchung von Unterschieden zwischen verschiedenen Untersuchungsgruppen wurde mit Hilfe von ungepaarten t-Tests durchgeführt. Der Verlauf des Kaliums während der Untersuchung und deren Korrelation zueinander wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse One-Way-ANOVA untersucht.

Als statistische Signifikanz wurde der Grenzwert von $p < 0,05$ festgelegt. In den Ergebnissen sind stets die Mittelwerte (MW) ± 1 Standardabweichung (SD) angegeben.

4. Ergebnisse

Ein Überblick über die Geschlechts- und Altersverteilung beider Gruppen ist in Tabelle 3 dargestellt.

	Patientengruppe	Kontrollgruppe
Anzahl	7	12
Geschlecht (männlich/weiblich)	4/3	7/5
Altersdurchschnitt [Jahre] ± SD (Range)	58,6 ± 17,1 (32 - 80)	51,0 ± 17,9 (22 - 78)

Tab. 3: Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden

4.1. Maximalkraft

Bei der Messung der Maximalkraft aller Probanden (Patienten und Kontrollen) konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden ($p=0,680$) (Abb. 11). Ebenso fand sich bei der Patientengruppe keine Korrelation zwischen Krankheitsdauer und geleisteter Maximalkraft ($p=0,957$).

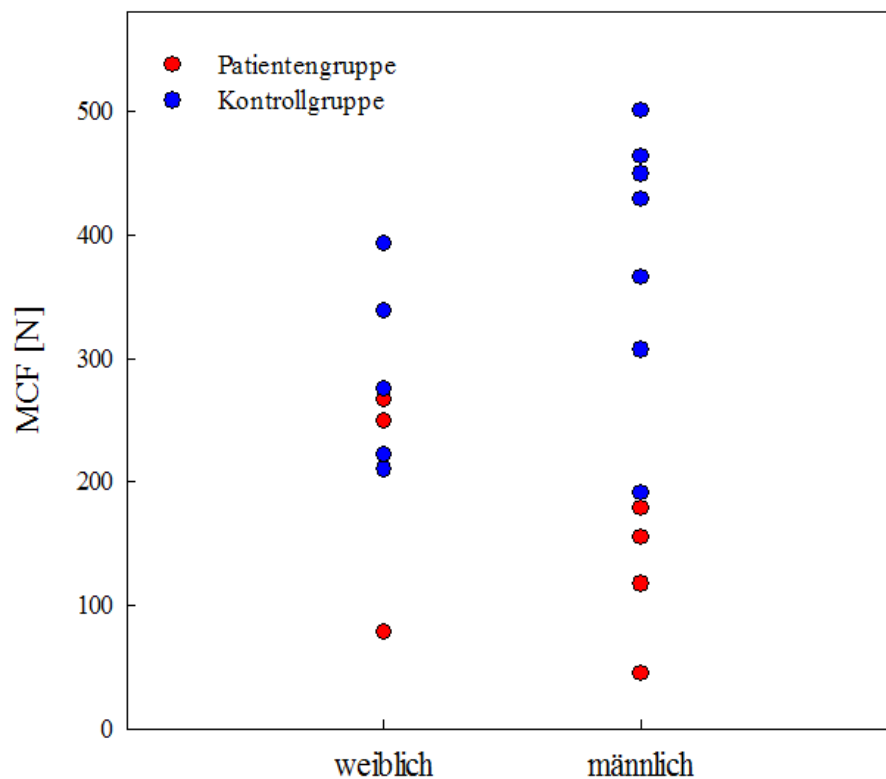


Abb. 11: Verteilung der Maximalkraft aller Probanden (Patienten und Kontrollen) nach Geschlechtern

Der Mittelwert der Maximalkraft (MCF) aller Patienten lag mit 155,4N ($\pm 76,8$ N) nur bei ca. 45% des Mittelwerts der gesunden Probanden von 345,2N ($\pm 100,9$ N). Es zeigte sich ein

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). Dies bestätigte die funktionellen Paresen der Patientengruppe (Abb. 12).

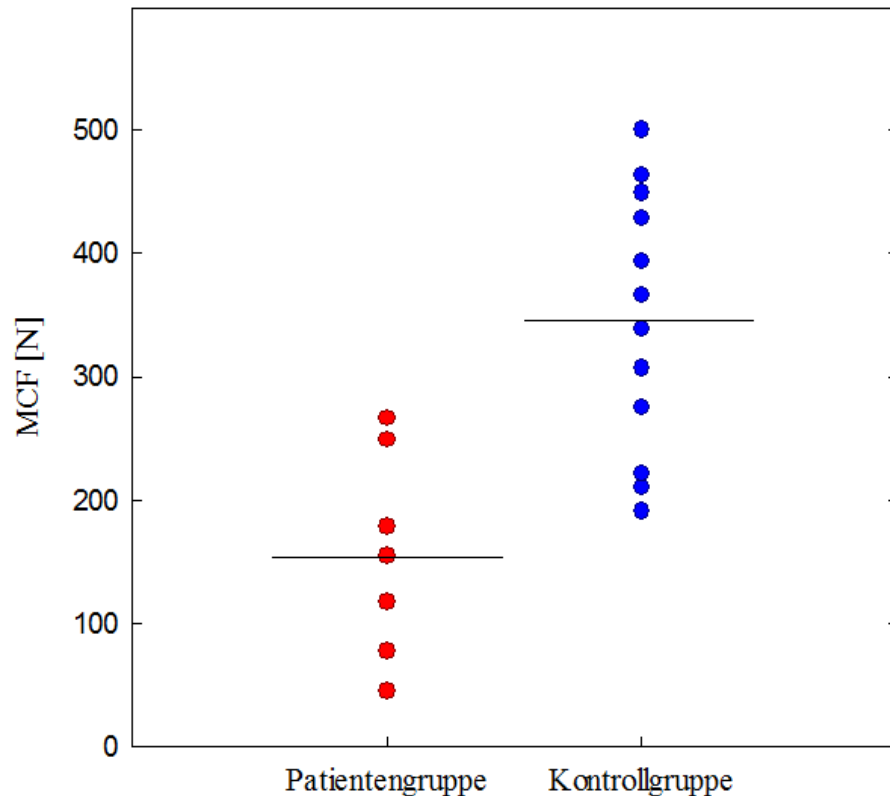


Abb. 12: Verteilung und Mittelwert der Maximalkraft der Patienten und Kontrollen ($p < 0,001$)

4.2. Kalium in Ruhe

Alle Kaliumwerte der Probanden (Patienten und Kontrollen), die vor dem Handkrafttest gemessen wurden, lagen innerhalb des Referenzbereichs [3,3 – 5,5 mmol/l]. Es konnte allerdings ein signifikant erhöhtes Kalium der Patientengruppe 4,13mmol/l ($\pm 0,46$ mmol/l) gegenüber der Kontrollgruppe 3,53mmol/l ($\pm 0,20$ mmol/l) gefunden werden ($p = 0,004$) (Abb. 13). Die Kaliumwerte der Patientengruppe wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Streuung auf.

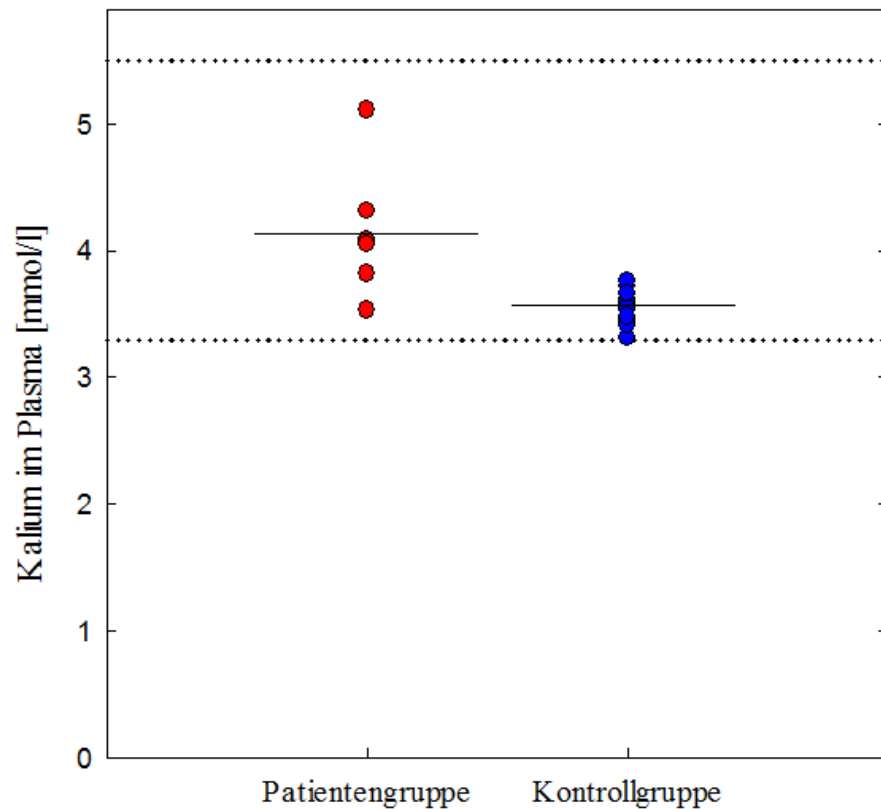


Abb. 13: Verteilung und Mittelwert des Kaliums in Ruhe der Patienten und Kontrollen,: obere und untere Normgrenze; $p=0,004$

4.3. Standardisierter Handkrafttest

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Workloads, die absoluten Kaliumanstiege und die daraus errechneten spezifischen Kaliumanstiege (Δ Kalium/Workload), die während des Handkrafttests ermittelt wurden.

		Patientengruppe	Kontrollgruppe
Workload [kN*s] MW±SD (Range)	20-30% MCF	3,76 ± 1,09 (1,68 – 4,99)	5,71 ± 1,79 (3,87 – 10,13)
	50-60% MCF	7,06 ± 2,83 (2,45 – 10,58)	13,08 ± 4,18 (7,80 – 20,48)
	70-80% MCF	9,09 ± 4,78 (2,61 – 17,68)	16,81 ± 5,63 (11,33 – 29,78)
Absoluter Kaliumanstieg [mmol/l] MW±SD (Range)	20-30% MCF	0,26 ± 0,21 (-0,04 – 0,39)	0,69 ± 0,35 (0,19 – 1,48)
	50-60% MCF	0,55 ± 0,43 (0,15 – 1,18)	1,29 ± 0,40 (0,40 – 1,81)
	70-80% MCF	0,75 ± 0,52 (0,24 – 2,29)	1,54 ± 0,26 (0,83 – 1,84)
Spezifisches Kalium [mmol/l / kN*s] MW±SD (Range)	20-30% MCF	0,066 ± 0,070 (-0,024 – 0,141)	0,130 ± 0,073 (0,041 – 0,243)
	50-60% MCF	0,081 ± 0,054 (0,017 – 0,157)	0,103 ± 0,037 (0,045 – 0,162)
	70-80% MCF	0,090 ± 0,040 (0,030 – 0,129)	0,099 ± 0,026 (0,059 – 0,131)

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Testparameter während der Testdurchführung

Aufgrund der steigenden Anstrengung über die drei Durchläufe konnte ein Patient (Pat. 9) den letzten Durchlauf (NIFET_{80%}) nicht abschließen, da er die Mindestkraft von 70% seiner Maximalkraft nicht über die Dauer des Testes erreichen konnte.

4.3.1. Workload

In beiden Gruppen (Patienten und Kontrollen) zeigte sich Korrelation zwischen dem prozentual und dem absolut geleisteten Workload (Abb. 14).

Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigten die Patienten ein signifikant ($p=0,025$) erniedrigtes Workload bereits bei niedriger Belastung (NIFET_{30%}). Bei vermehrter Kraftanstrengung (NIFET_{60%} und NIFET_{80%}) wurden die absoluten Unterschiede der beiden Gruppen deutlicher (NIFET_{60%}: $p=0,005$, NIFET_{80%}: $p=0,020$). Prozentual lagen alle drei Durchgänge der Patientengruppe bei durchschnittlich 56% des Workloads der Kontrollgruppe. Dabei lässt sich dieser Umstand direkt auf die schwächere Maximalkraft der Patientengruppe zurückführen.

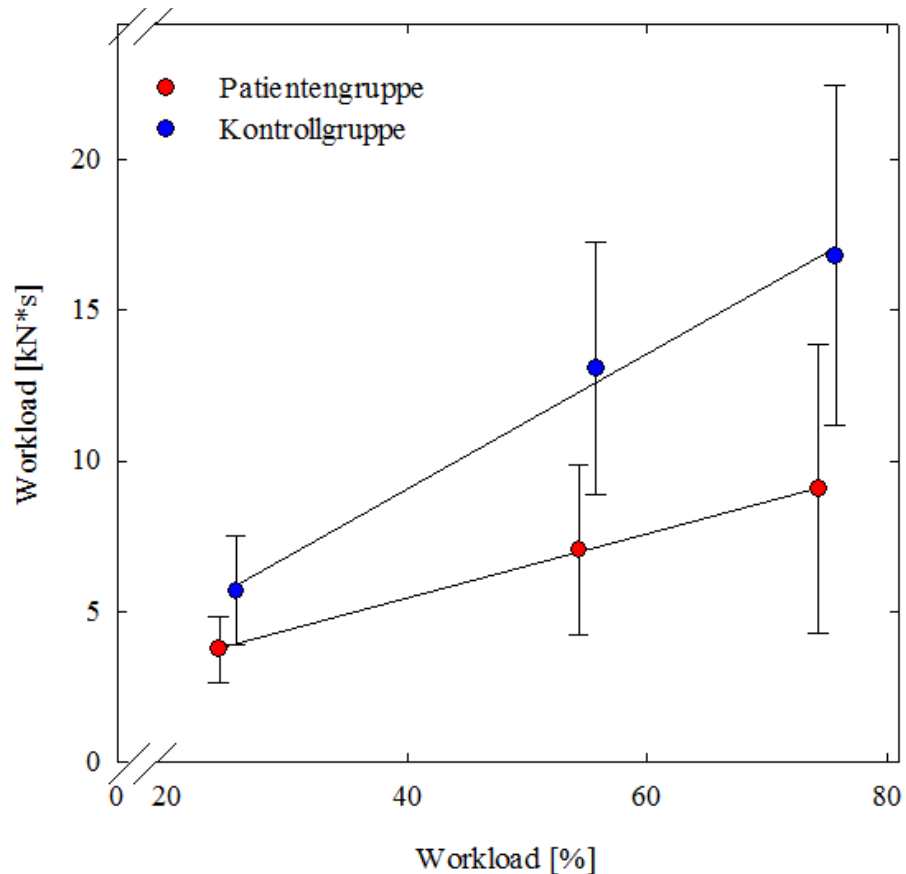


Abb. 14: Verlauf der Workloads nach Testdurchläufen mit Standardabweichung. Zur besseren graphischen Darstellung wurden die beiden Untersuchungsgruppen um 0,5% entlang der x-Achse gegeneinander verschoben. Regressionsgeraden für Patienten und Kontrollen: Pat.: $r= 1,000$, $p=0,013$; Kontr.: $r= 0,997$, $p= 0,046$

4.3.2. Kaliumverlauf

Während eines Durchlaufes über drei Minuten zeigte sich der größte Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum bereits innerhalb der ersten Minute. Dieser Kaliumspiegel erreichte während andauernder Belastung ein Plateau und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Blutabnahmen eines Durchlaufs. Diese Beobachtung war unabhängig von der Kraftaufwendung der Probanden in allen drei Kraftgraden zu finden ($p_{20-30\%MCF}$: 0,998, $p_{50-60\%MCF}$: 0,940, $p_{70-80\%MCF}$: 0,962). Die Höhen der Kaliumkonzentrationen unterschieden sich voneinander und wiesen höhere Werte mit steigender Kraftanstrengung auf (Abb. 15). In beiden Gruppen (Patienten und Kontrollen) konnte diese Aussage jeweils bestätigt werden, wenn sie getrennt voneinander analysiert wurden.

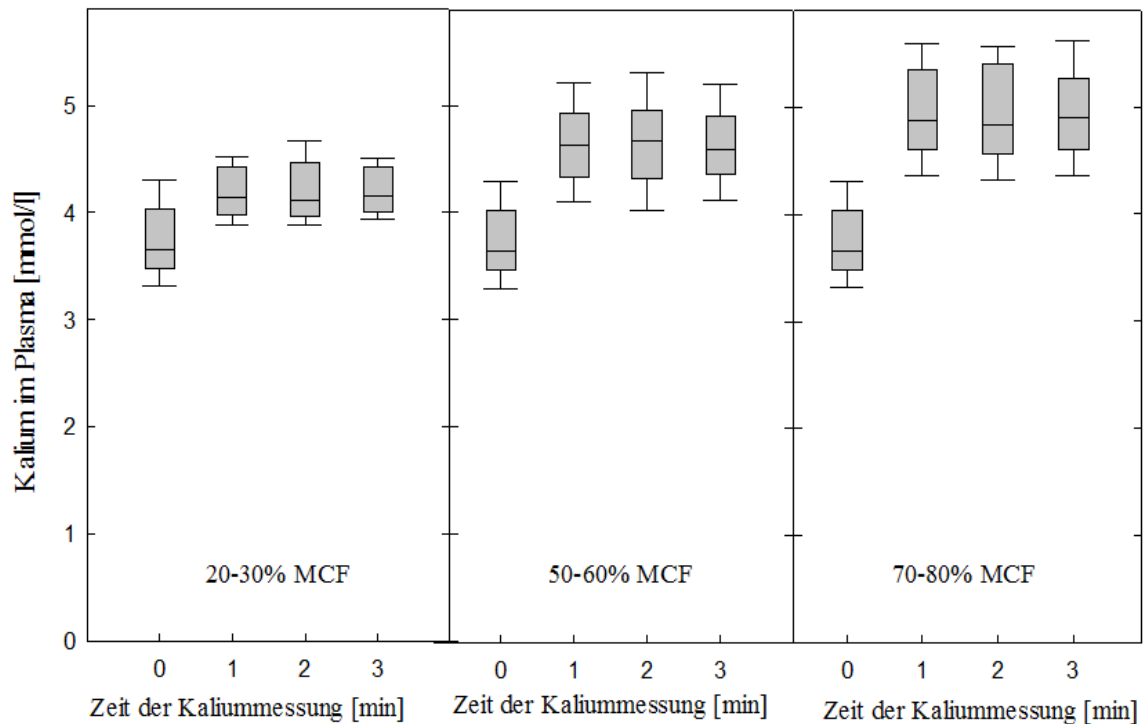


Abb. 15: Verlauf des Serumkaliums während der Testdurchführung beider Gruppen (Patienten und Kontrollen) nach Testdurchläufen getrennt betrachtet. x-Achse: Zeit des Testdurchlaufs [min], y-Achse: gemessenes Kalium im Plasma [mmol/l]. Die Boxen geben jeweils den Median sowie das obere und untere Quartil an, die Whiskers die jeweiligen Extremwerte. Die jeweils erste Box (Zeit=0) gibt die Verteilung des Ruhekaliums an.

4.3.3. Absoluter Kaliumanstieg

Mit steigendem Workload konnte man in beiden Gruppen einen größeren Kaliumanstieg im Serum beobachten (Abb. 16). Der Anstieg verlief in beiden Gruppen linear und war beide Male signifikant (Pat.: $p=0,001$; Kontr.: $p<0,001$) (Abb. 17).

Die Patientengruppe wies einen geringeren Kaliumanstieg im Serum als die Kontrollgruppe auf. Innerhalb aller drei Durchläufe war dieser signifikant erniedrigt (NIFET_{30%}: $p=0,009$; NIFET_{60%}: $p=0,002$; NIFET_{80%}: $p<0,001$).

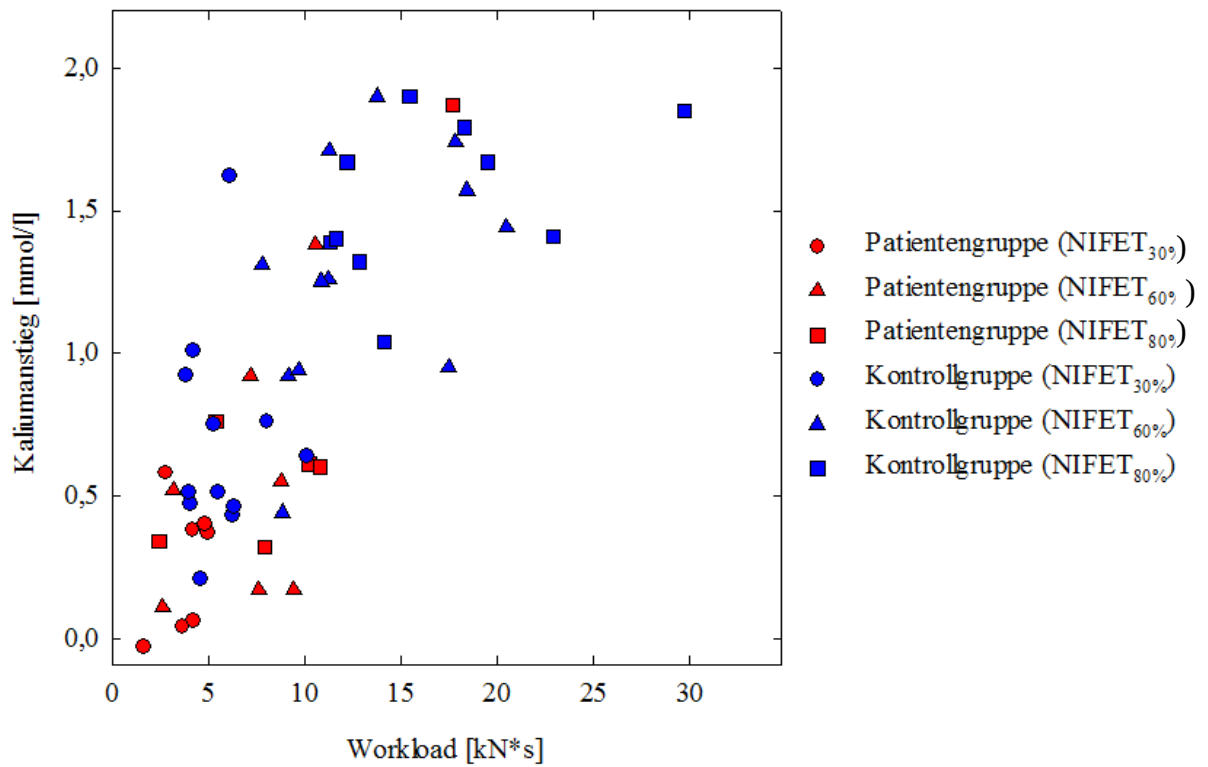


Abb. 16: Einzelwerte des absoluten Kaliumanstiegs und des absoluten Workloads im Serum bei Patienten und Kontrollen

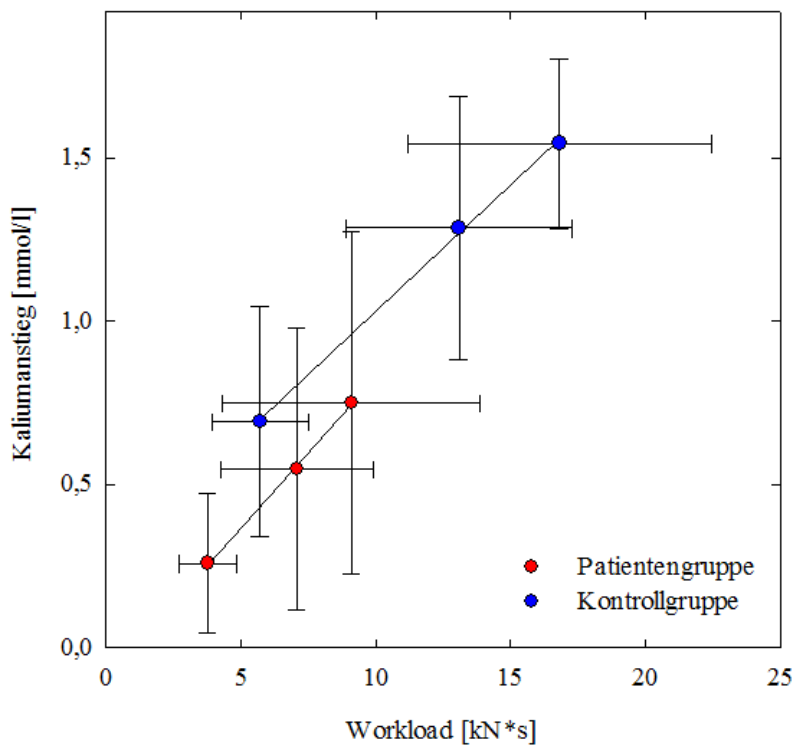


Abb. 17: Absoluter Kaliumanstieg im Serum mit Standardabweichung der Patienten und Kontrollen nach Testdurchläufen (NIFET_{30%}, NIFET_{60%}, NIFET_{80%}) gruppiert; Regressionsgeraden: Pat.: $r=0,999$, $p=0,001$; Kontr.: $r=0,998$, $p<0,001$.

4.3.4. Spezifischer Kaliumanstieg

Beide Probandengruppen (Patienten und Kontrollen) wiesen einen linearen Verlauf des spezifischen Kaliumanstiegs auf. In der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich beim spezifischen Kaliumanstieg ein signifikanter Abfall bei steigendem Workload ($p=0,033$). Bei der Patientengruppe war im Gegensatz dazu ein Anstieg des spezifischen Kaliumanstiegs zu erkennen, der jedoch nicht signifikant war ($p=0,368$) (Abb. 19).

Generell ließ sich feststellen, dass der spezifische Kaliumanstieg der Patienten stets unterhalb der Kontrollen lag (Abb. 18). Beim ersten Durchlauf (NIFET_{30%}) fand sich ein um 49% erniedrigter spezifischer Kaliumanstieg in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser war jedoch nicht signifikant ($p=0,077$). Im Gegensatz zum zweiten (NIFET_{60%}) und dritten (NIFET_{80%}) Durchlauf fiel beim ersten auf, dass die Streuung der Messwerte wesentlich höher waren. Bei der höchsten Workload-Stufe (NIFET_{80%}) hatten sich beide Gruppen angenähert und lagen mit $0,090\text{mmol/l/kN*s}$ ($\pm 0,0403\text{mmol/l/kN*s}$) bei der Patientengruppe und $0,099\text{mmol/l/kN*s}$ ($\pm 0,0257\text{mmol/l/kN*s}$) bei der Kontrollgruppe nahezu auf demselben Level. Es konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied der Werte beim NIFET_{80%} festgestellt werden ($p=0,634$).

Beim Vergleich beider Regressionsgeraden der Gruppen zeigte sich keine signifikante Differenz in ihrer Steigung beider Kurven.

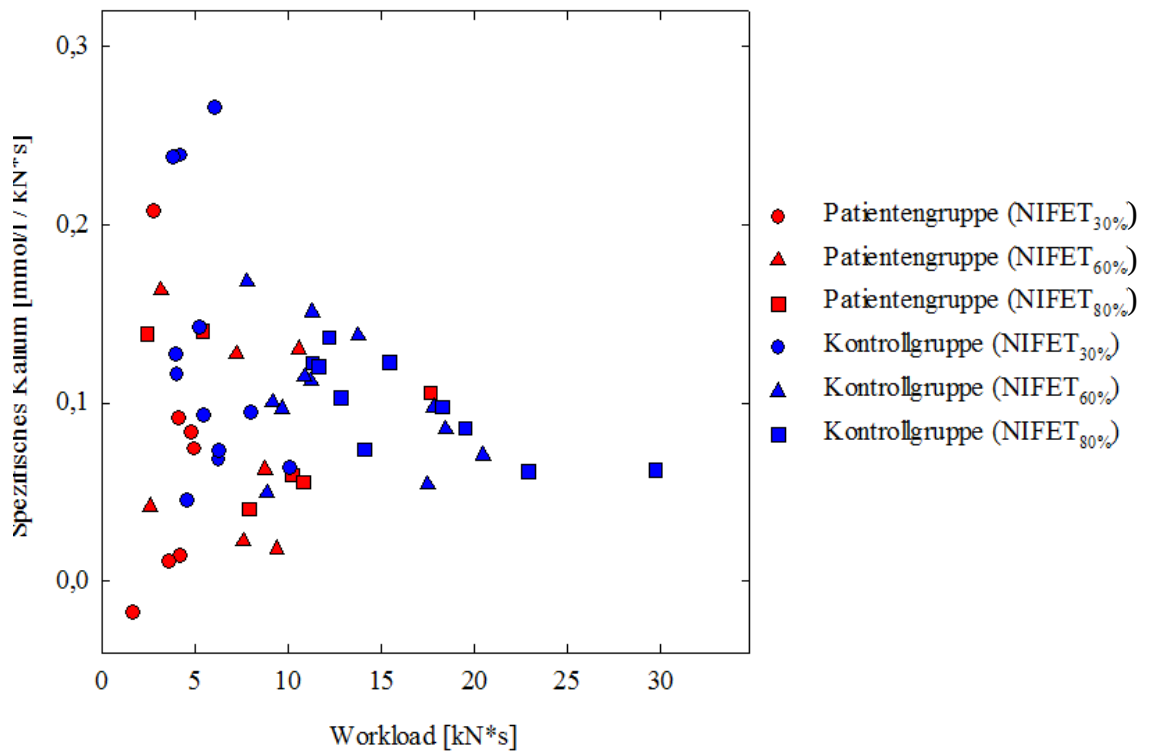


Abb. 18: Einzelwerte des spezifischen Kaliumanstiegs und des absoluten Workloads im Serum bei Patienten und Kontrollen.

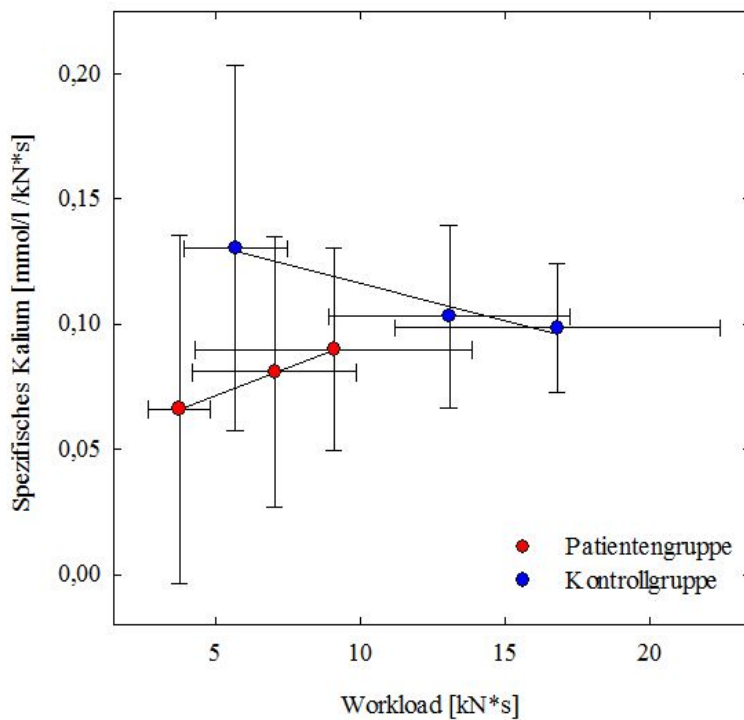


Abb. 19: Spezifischer Kaliumanstieg mit Standardabweichung nach der Patienten und Kontrollen nach Testdurchläufen (NIFET_{30%}, NIFET_{60%}, NIFET_{80%}) gruppiert. Regressionsgeraden: Pat.: $r=1,00$, $p=0,368$; Kontr.: $r= -0,980$, $p=0,033$

5. Diskussion

5.1. Gesunde Probanden

5.1.1. Kaliumverlauf während eines Durchlaufes

Bei der Untersuchung des Kaliumverlaufs während rhythmischer Kontraktion der Unterarmmuskulatur zeigte sich, dass die Kaliumkonzentration bereits innerhalb der ersten Minute ihren stärksten Anstieg aufweist. Im Weiteren stellte sich in beiden Untersuchungsgruppen ein Gleichgewicht zwischen dem - durch die Muskelarbeit verursachten - Kaliumstrom aus der Zelle und dem Rücktransport in die Zelle durch die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ein (Abb. 15). Zusätzlich zeigte sich, dass bei erhöhtem Kraftgrad das Gleichgewicht bei einer größeren Konzentration liegt, als dies bei geringerer Kraft der Fall ist (Abb. 15). Diese Beobachtungen deckten sich mit den Ergebnissen von Clausen 2008b, bei dem der größte Teil der Hochregulierung der ATPase bei Mäusen innerhalb von wenigen Sekunden erfolgte und die maximale Aktivierung von $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ nach zehn Sekunden erreicht war. Damit erklärt sich die Einstellung des Gleichgewichts bereits nach kurzer Zeit der Belastung. Zwar wurden in der Niere zelluläre Pools mit $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Pumpen}$ gefunden, die durch Translokation in die Zellmembran zur Steigerung des transmembranen $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Transports}$ beitragen (Deschênes et al. 2001; Feraille und Doucet 2001), jedoch wird diesem Mechanismus kaum eine Bedeutung in der Skelettmuskulatur zugemessen. Daher wird angenommen, dass der Hauptanteil der Hochregulierung der Transportkapazität von Natrium- und Kalium-Ionen über die Membran durch eine gesteigerte Aktivität der vorhandenen Pumpen und nicht durch eine Steigerung der Anzahl an Pumpen erreicht wird (Clausen 2008a). Bereits bei niedrigen Belastungen hat die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ nicht ausreichend Kapazität um alle Kaliumionen sofort wieder in die Zelle zu transportieren und erklärt somit den generellen extrazellulären Kaliumanstieg bei Belastung der Muskulatur. Das daraus entstandene Defizit wird umso größer, je mehr Kalium durch eine größere Kraftanstrengung aus der Zelle tritt. Dies spiegelt sich in der erhöhten Gleichgewichtskonzentration bei stärkerer Belastung wider. Da die langzeitige Regulation der Pumpe von zahlreichen Faktoren - wie dem Trainingszustand, Schilddrüsenhormonen oder Insulin - bestimmt wird, ist die kurzzeitige Regulierungskapazität bei jedem Menschen individuell (Clausen 2003b; Everts und Clausen 1994; Li und Langhans 2015; Sweeney und Klip 1998). Dies legt den Schluss nahe, dass die Höhe der Gleichgewichtskonzentration eher von der individuellen Kraftanstrengung - also dem prozentuellen Anteil der Maximalkraft - als von der absolut in Newton geleisteten Kraft abhängt.

Zusätzlich sind zahlreiche weitere Faktoren zu bedenken, die die Höhe des gemessenen Gleichgewichtes beeinflussen. Dazu zählt beispielsweise die Höhe des Ruhekaliums, das die Grundaktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ und damit die Ausmaß der Aktivitätssteigerung reguliert (Pirkmajer und Chibalin 2016), oder die Verteilung des Kaliums zwischen Interstitium und Plasma. In einer Studie zum Vergleich von interstitiell durch Mikrodialyse und venös gemessenem Kaliumanstieg bei Belastung wurden im Interstitium bis zu 11mmol/l erreicht wohingegen im venösen Blut nur bis zu $5\text{-}6\text{mmol/l}$ gemessen werden konnten (Green et al. 2000). Daraus ergibt sich, dass bei der Messung des Kaliums im Serum nur ein Anteil des Kaliumstroms aus der Zelle überhaupt erfasst wird. Zu einem weiteren Einflussfaktor zählt auch, dass der Kaliumanstieg lokal in der beanspruchten Muskulatur auftritt und durch den Abtransport durch die Blutbahn verringert wird. In einer Studie wurden Mechanismen zur Regulierung der Perfusion bei kontrahierender Muskulatur untersucht (Hearon et al. 2016). Dabei zeigte sich ein großer Einfluss von endothelial vermittelter Hyperpolarisation und eine damit verbundene Sympatholyse der Gefäßmuskulatur. Durch die dadurch verursachte Gefäßdilatation kommt es zu einer gesteigerten Perfusion und folglich zum vermehrten Abtransport des Kaliums. Unter anderem wurde herausgefunden, dass diese Mechanismen im Alter zunehmend weniger ausgeprägt sind (Hearon und Dinunno 2016). Somit hat die Ausprägung der Gefäßdilatation während der Belastung einen großen Einfluss auf die Höhe der Gleichgewichtskonzentration, die wiederum von zahlreichen Einflussfaktoren, wie dem Alter, der Pumpleistung des Herzens oder der Verteilung der Muskelfasertypen abhängt (Calbet und Lundby 2012; Mortensen und Saltin 2014; Nunes et al. 2014).

5.1.2. Kaliumveränderungen bei verschiedenen Kraftgraden

Im Vergleich der drei verschiedenen Kraftgrade fand sich bei den gesunden Probanden ein linear ansteigender absoluter Kaliumzuwachs (Abb. 17), allerdings ein leichter Abfall des spezifischen Kaliumanstiegs. Dies bedeutet, dass das gemessene Kalium proportional geringer ansteigt als das Workload zwischen den drei Durchläufen (Abb. 19). Da das Workload durch die vorgegebenen Grenzwerte der Testdurchläufe automatisch linear ansteigt, ist die Ursache beim Kaliumanstieg zu suchen. Bei stärkerer Belastung wird der Kaliumausstrom durch die größere Erregungsfrequenz oder das Rekrutierungsverhalten der Muskelzelle gesteigert, jedoch wird durch die erhöhte Kaliumkonzentration extrazellulär und die höhere Natriumkonzentration intrazellulär auch die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ vermehrt stimuliert (Clausen 2008b; Everts und Clausen 1994). Dabei spielt die intrazelluläre Natriumkonzentration die größere Rolle als das extrazelluläre Kalium (Pirkmajer und Chibalin 2016). Daraus folgt, dass bei starker Belastung zwar mehr Kalium freigesetzt wird und Natrium in die Zelle gelangt, aber durch die

vermehrte Aktivierung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ überproportional mehr Kalium wieder in die Zelle transportiert wird. Umgekehrt findet sich eine langsamere Rückresorption des ausgeschütteten Kaliums in die Zelle bei milder Belastung im Vergleich zu einer hohen. Dies erklärt, warum bei niedriger Belastung der spezifische Kaliumanstieg höher ausfiel, als es bei hoher Belastung der Fall war. Auch bei den verschiedenen Kraftgraden ist der Abtransport des Kalium durch die Blutbahn - wie oben beschreiben - von Bedeutung. Dabei verhält sich die Perfusion proportional zu geleisteten Kraft (Hearon et al. 2016; Nunes et al. 2014) und sorgt damit zusätzlich dafür, dass das gemessene Kalium bei hoher Kraftaufwendung relativ erniedrigt ist.

5.2. Neurogene Muskelparesen

5.2.1. Ausgangswerte

Die Maximalkraft der Patienten lag im Durchschnitt signifikant unterhalb der Maximalkraft der gesunden Probanden, wobei sich einzelne Werte allerdings überschneiden (Abb. 12). Dies belegt, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten auch funktionell distale Paresen aufwiesen. Dagegen war das Ausgangskalium bei der Patientengruppe signifikant erhöht (Abb. 13). Es konnte allerdings keine Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren gefunden werden. Auffällig war dazu, dass die höchsten Werte der Patientengruppe vor allem bei den ALS-Patienten - und nicht bei den CIDP-Patienten - gemessen wurden. Ein möglicher Grund für das erhöhte Ruhekalium könnten Faszikulationen der Muskulatur sein, die charakteristischerweise bei der ALS auftreten (Carvalho 2000; Cleveland und Rothstein 2001). Bei Patienten, die an ALS erkrankt waren, konnte eine erhöhte Erregbarkeit der Motoneuronen gefunden werden (Carvalho und Swash 2013). Dies wiederum verursacht die Faszikulationen der Muskulatur, die bereits am Anfang der Erkrankung auftreten können. Das legt den Schluss nahe, dass das Kalium bei den Patienten mit ALS bereits in „Ruhe“ durch unwillkürliche Arbeit der Muskulatur leicht erhöht gewesen sein könnte und nicht dem absoluten Ruhekalium entsprach. Allerdings ist fraglich, ob die Faszikulationen einen ausreichend hohen Einfluss auf das Ruhekalium haben können um diese Differenz zu erklären.

5.2.2. Absoluter Kaliumanstieg

Im Verlauf des absoluten Kaliumanstiegs bei den drei Kraftgraden zeigte sich in beiden Gruppen ein linearer Anstieg. Dabei wies die Patientengruppe während aller drei Kraftgrade einen erniedrigten Kaliumanstieg als die Kontrollgruppe auf (Abb. 17). Erklärt werden kann dies durch die verminderte Kraftaufwendung der Patienten. Bei der Belastung werden bei Patienten und Kontrollen ein prozentual vergleichbarer Teil der Muskulatur aktiviert, der bei

stärkerer Belastung zunimmt. Durch die Paresen und Atrophien der Patienten wird bei einem Kraftgrad allerdings absolut gesehen weniger Muskelmasse aktiviert, als es bei den gesunden Probanden der Fall ist. Daraus ergibt sich, dass bei weniger Muskelmasse auch insgesamt weniger Kalium aus der Zelle strömt.

5.2.3. Spezifischer Kaliumanstieg

Bereits 1990 konnte bei Patienten mit myotoner Muskeldystrophie ein abnorm erhöhter absoluter Kaliumanstieg im Plasma während einer Unterarmbelastung festgestellt werden (Wevers et al. 1990). In einer anderen Studie konnte diese Beobachtung bei Patienten mit myotoner Muskeldystrophie (Typ1) bestätigt werden (Richter 2018), allerdings fand man auch bei Patienten mit sporadischer Einschlusskörpermyositis einen erhöhten spezifischen Kaliumanstieg beim NIFET_{80%} im Vergleich zu gesunden Probanden. Es wurde gezeigt, dass bei Inaktivität der Muskulatur weniger Na⁺-K⁺-ATPasen in der Zellmembran vorhanden sind (Klitgaard und Clausen 1989) und dass Training der Muskulatur zu einem Anstieg der Pumpen führt (Clausen 2003b). Daher stellte sich die Frage, ob der erhöhte spezifische Kaliumanstieg ein spezifisches Krankheitsmerkmal der myotonen Dystrophie Typ 1 darstellt oder als unspezifisches Zeichen bei distalen Paresen gewertet werden kann. In dieser Studie zeigten alle untersuchten Patienten trotz Paresen der distalen Armmuskulatur keinen erhöhten spezifischen Kaliumanstieg im NIFET_{80%}. Damit konnten die Ergebnisse - die bei Patienten mit myotoner Dystrophie Typ1 und sporadischer Einschlusskörperchenmyositis gemacht wurden - nicht bei Patienten mit neurogenen Paresen beobachtet werden. Ganz im Gegensatz dazu zeigte sich bei unseren Patienten mit neurogenen Paresen ein leicht erniedrigter spezifischer Kaliumanstieg in allen drei Kraftgraden im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, was jedoch nur einen Trend darstellt. Beim NIFET_{80%} war der spezifische Kaliumanstieg der Patienten fast ebenso hoch, wie der der gesunden Probanden (Tab. 4). Es konnte daher die Annahme, dass der erhöhte spezifische Kaliumanstieg durch Inaktivität und die daraus resultierende Atrophie erklärt werden kann, nicht bestätigt werden. Nun stellt sich die Frage, warum trotz Inaktivität der Muskulatur der spezifische Kaliumanstieg in der Patientengruppe nicht höher liegt, als bei den gesunden Kontrollen, sondern darunter. Zwei Mechanismen sind prinzipiell denkbar. Zum einen könnte die relative Kaliumausschüttung in das Gewebe verringert sein und zum anderen könnte der Rücktransport in die Zelle beschleunigt ablaufen. Grund hierfür könnte das unterschiedliche Rekrutierungsmuster der Patienten und der Gesunden sein (Tab. 5). Bei neurogenen Paresen ist die Zahl der motorischen Einheiten stark reduziert und somit werden bei steigender Kraftanstrengung weitere motorische Einheiten erst sehr spät aktiviert. Dagegen erreicht die Muskulatur der Patienten eine stärkere Belastung primär damit, dass die Motoneuronen mit

einer abnorm hohen Frequenz feuern (Kimura 2002). Beim Kaliumausstrom während der Belastung spielen spannungsabhängige Kalium-Kanäle die größte Rolle, allerdings konnte bisher kein Anhalt dafür gefunden werden, dass diese bei neurogenen Paresen weniger ausgeprägt sind oder dass deren Transportkapazität durch die Denervierung vermindert ist. Es könnte aber zu einer Überlastung der vorhandenen spannungsabhängigen Kalium-Kanäle kommen, sodass die hohe Erregungsfrequenz keine adäquate Kaliumausschüttung bei neurogenen Paresen nach sich zieht (Cao et al. 2010). Beim Rücktransport des Kaliums in die Zelle spielen $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ die größte Rolle. Durch die hohe Stimulationsrate der Muskelzellen könnte die Synthese von weiteren $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Pumpen}$ angeregt werden. Dafür könnte ein ähnlicher Mechanismus zuständig sein, wie sie bei aktiven Muskeltraining oder bei Ausdauertraining gefunden wurden. Dabei führt weder die Depolarisation noch Kalizium, sondern einzig eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration dazu, dass die Synthese der Pumpen gesteigert wird und sich gleichzeitig deren Überlebenszeit verlängert (Clausen 2003b).

	neurogen		normal		myogen	
30% MCF	Frequenz	↑↑↑	Frequenz	↑↑	Frequenz	↑
	Rekrutierung	↑	Rekrutierung	↑↑	Rekrutierung	↑↑↑
80% MCF	Frequenz	↑↑↑	Frequenz	↑↑↑	Frequenz	↑↑↑
	Rekrutierung	↑↑↑	Rekrutierung	↑↑↑	Rekrutierung	↑↑↑

Tab. 5: Hypothetisches Modell der Rekrutierung bei verschiedenen Kraftgraden in Anlehnung an (Kimura 2002) (keine quantitativen Aussagen möglich); ↑: wenig ausgeprägt, ↑↑: mittelmäßig ausgeprägt; ↑↑↑: stark ausgeprägt

Im Verlauf der drei Durchgängen stieg der spezifische Kaliumanstieg der Patienten bei höherer Kraftanstrengung tendenziell an, blieb aber stets unterhalb der Kontrollgruppe. Damit steht es im Kontrast zu den gesunden Probanden, bei denen der spezifische Kaliumanstieg bei größerer Belastung abfiel (Abb. 19). Zwar konnte kein signifikanter Unterschied in den Verläufen des spezifischen Kaliumanstiegs gefunden werden, jedoch zeigen die Verläufe der Regressionsgeraden beider Gruppen einen eindeutigen Trend auf die unterschiedlichen Elektrolytverschiebungen bei verschiedenen Kraftanstrengungen und damit auf die unterschiedliche Aktivierung und Rekrutierung der motorischen Einheiten. Der Anstieg des spezifischen Kaliumanstiegs ließe sich allerdings auch - wie oben beschrieben - durch das Rekrutierungsverhalten der Muskulatur bei neurogenen Paresen erklären (Tab. 5). Beim NIFET_{30%} sind sehr wenige motorische Einheiten aktiv, die aber bereits schon mit einer enorm hohen Frequenz feuern. Durch die geringe Einbeziehung von Muskelfasern wird absolut weniger Kalium ausgeschüttet, da die Kalium-Kanäle nicht über eine ausreichende Kapazität verfügen, um den hohen Natrium-Einstrom adäquat auszugleichen. Gleichzeitig werden die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$ durch die sehr hohe Natriumkonzentration in der Zelle sehr hoch stimuliert

und transportieren somit zu großen Teilen das Kalium wieder in die Zelle. Bei stärkerer Kraftaufwendung werden nun mehr Muskelfasern aktiviert, die einen größeren Kaliumausstrom verursachen. Allerdings ist die Kapazität der Pumpen bereits bei niedriger Belastung voll ausgelastet, daher können die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpen nicht zu einer noch größeren Aktivität angeregt werden. Daraus ergibt sich, dass bei höherer Belastung relativ gesehen weniger Kalium wieder in die Zelle transportiert wird, als es bei niedriger Belastung der Fall ist.

5.3. Klinische Relevanz

Diese Studie untersuchte Patienten mit neurogenen Paresen und gesunde Probanden. Es bleibt offen, wie sich der spezifische Kaliumansitz bei Patienten mit myopathischen Paresen bei unterschiedlichen Kraftgraden verhalten würde und ob dies die These, dass das unterschiedliche Rekrutierungsverhalten den Grund für die Unterschiede darstellt, bestätigen würde. In diesem Fall könnte der nicht-ischämische Unterarmbelastungstest (NIFET) neben der elektro-physiologischen (durch ENG und EMG) und der histologischen (durch Muskelbiopsie) Untersuchung zur genaueren Differenzierung von myogenen und neurogenen Paresen behilflich sein.

6. Zusammenfassung

Bei dieser Arbeit war das Ziel die Untersuchung der Kaliumveränderungen von gesunden Kontrollen und Patienten mit neurogenen Paresen bei definierter Kraftanstrengung. In Anlehnung an vorherige Arbeiten - die erhöhte Kaliumkonzentrationen bei Myopathien gefunden hatten (Richter 2018; Wevers et al. 1990) - sollte überprüft werden, wie sich Patienten mit neurogenen Paresen im Vergleich dazu verhalten.

Dabei zeigte sich, dass sich der Kaliumanstieg bei neurogenen Paresen unter Belastung stark von dem der gesunden Probanden, aber auch von Patienten mit Myopathien, unterscheidet. In beiden Gruppen stellte sich nach einem anfänglichen Anstieg des Kaliums im Serum eine Gleichgewichtskonzentration ein, die sich während gleichbleibender Belastung nicht veränderte. Dabei fließen mehrere Faktoren mit ein, die die Höhe der Gleichgewichtskonzentration beeinflussen. Dazu gehört primär die Höhe des Kaliumausstroms über die spannungsabhängigen Kalium-Kanäle und der Rücktransport in die Zelle durch $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$. Des Weiteren verändern der Abtransport des Kaliums über den Blutstrom und die Verteilung im Gewebe die gemessenen Kaliumwerte zusätzlich. Im Vergleich der Patientengruppe zur Kontrollgruppe zeigte sich ein erniedrigter spezifischer Kaliumanstieg bei den Patienten und somit das genaue Gegenteil zu dem, was bei Patienten mit Myopathien beobachtet werden konnte (Richter 2018). Ebenso zeigte sich ein unterschiedlicher Verlauf bei ansteigender Kraftanstrengung. Bei der Kontrollgruppe fiel der spezifische Kaliumanstieg bei höherer Belastung linear ab, wogegen bei der Patientengruppe ein linearer Anstieg zu beobachten war. Eine mögliche Erklärung könnte das unterschiedliche Rekrutierungsverhalten von Patienten mit neurogenen Paresen und gesunden Probanden sein. Im Unterschied zu Gesunden kommt es bei neurogenen Paresen bei ansteigender Belastung zu einer späten Rekrutierung von vorher nicht aktiven motorischen Einheiten. Als Ausgleich dazu ist die Entladungsfrequenz der bereits aktiven Einheiten bei größerer Belastung überproportional erhöht. Dies kann zu einer gesteigerten Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Pumpen}$ und daher zu einem schnelleren Rücktransport des Kaliums in die Zelle führen.

Zusammenfassend zeigte sich, dass sich Patienten mit neurogenen Paresen im Bezug auf die Kaliumverschiebung zwischen intra- und extrazellulär während einer Belastung stark von Gesunden und in vielen Punkten auch von Patienten mit myogenen Paresen unterscheiden. Dies stellt eventuell eine neue diagnostische Möglichkeit in der Differenzierung von myogenen und neurogenen Paresen in Zukunft dar.

7. Literaturverzeichnis

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P, Wilson J, Hunt T: Molecular biology of the cell. 6.Ed. Garland Science Taylor and Francis Group, New York, NY, 2015, pp. 651-694.
- Andersen G, Orngreen MC, Preisler N, Colding-Jorgensen E, Clausen T, Duno M, Jeppesen TD, Vissing J (2013) Muscle phenotype in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle & nerve* 47:409–415.
- Bertorini TE: Neuromuscular disorders; Management and therapy. 1.Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, pp. 15-99.
- Brown RH, Meininger V, Swash M (Hrsg): Amyotrophic lateral sclerosis. Martin Dunitz, London, 2000, pp. 3-83.
- Calbet JAL, Lundby C (2012) Skeletal muscle vasodilatation during maximal exercise in health and disease. *The Journal of physiology* 590:6285–6296.
- Cao X-H, Byun H-S, Chen S-R, Cai Y-Q, Pan H-L (2010) Reduction in voltage-gated K⁺ channel activity in primary sensory neurons in painful diabetic neuropathy: role of brain-derived neurotrophic factor. *Journal of neurochemistry* 114:1460–1475.
- Carvalho M de (2000) Pathophysiological significance of fasciculations in the early diagnosis of ALS. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases 1 Suppl 1:43-46
- Carvalho M de, Swash M (2013) Fasciculation potentials and earliest changes in motor unit physiology in ALS. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84:63–968.
- Charcot JM, Bourneville DM, Fetzter B (Hrsg): Klinische Vorträge über Krankheiten des Nervensystems. Bonz, Stuttgart, 1878, S. 20.
- Clausen T (2003a) Effects of age and exercise training on Na⁺-K⁺ pumps in skeletal muscle. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 285:720-721.
- Clausen T (2003b) Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiological reviews* 83:1269–1324.
- Clausen T (2008a) Regulatory role of translocation of Na⁺-K⁺ pumps in skeletal muscle: hypothesis or reality? *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 295:727-729.
- Clausen T (2008b) Role of Na⁺,K⁺-pumps and transmembrane Na⁺,K⁺-distribution in muscle function. The FEPS lecture - Bratislava 2007. *Acta physiologica (Oxford, England)* 192:339–349.
- Cleveland DW, Rothstein JD (2001) From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nature reviews. Neuroscience* 2:806–819.

- Dalakas MC, Houff SA, Engel WK, Madden DL, Sever JL (1980) CSF "monoclonal" bands in chronic relapsing polyneuropathy. *Neurology* 30:864–867.
- Deschênes G, Gonin S, Zolty E, Cheval L, Rousselot M, Martin PY, Verbavatz JM, Féraille E, Doucet A (2001) Increased synthesis and avp unresponsiveness of Na,K-ATPase in collecting duct from nephrotic rats. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 12:2241–2252.
- Desnuelle C, Lombet A, Serratrice G, Lazdunski M (1982) Sodium Channel and Sodium Pump in Normal and Pathological Muscles from Patients with Myotonic Muscular Dystrophy and Lower Motor Neuron Impairment. *Journal of Clinical Investigation* 69:358–367.
- Dörner K: *Klinische Chemie und Hämatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2013, S. 78-133.
- Emsley HCA, Molloy J (2002) Inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with membranous glomerulonephritis and thrombocytopaenia. *Clinical neurology and neurosurgery* 105:23–26.
- Everts ME, Clausen T (1994) Excitation-induced activation of the Na(+)-K⁺ pump in rat skeletal muscle. *The American journal of physiology* 266:925-934.
- Feraille E, Doucet A (2001) Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiological reviews* 81:345–418.
- Geering K (2008) Functional roles of Na,K-ATPase subunits. *Current opinion in nephrology and hypertension* 17:526–532.
- Gilmore KJ, Allen MD, Doherty TJ, Kimpinski K, Rice CL (2016) Electrophysiological and neuromuscular stability of persons with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Muscle & nerve* 56:413-420.
- Green S, Langberg H, Skovgaard D, Bülow J, Kjær M (2000) Interstitial and arterial–venous K⁺ in human calf muscle during dynamic exercise: effect of ischaemia and relation to muscle pain. *The Journal of physiology* 529:849–861.
- Hearon CM, JR, Dinunno FA (2016) Regulation of skeletal muscle blood flow during exercise in ageing humans. *The Journal of physiology* 594:2261–2273.
- Hearon CM, JR, Kirby BS, Luckasen GJ, Larson DG, Dinunno FA (2016) Endothelium-dependent vasodilatory signalling modulates alpha1 -adrenergic vasoconstriction in contracting skeletal muscle of humans. *The Journal of physiology* 594:7435–7453.
- Henderson RD, McCombe PA (2017) Assessment of Motor Units in Neuromuscular Disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 14:69–77.
- Horisberger J-D (2004) Recent insights into the structure and mechanism of the sodium pump. *Physiology (Bethesda, Md.)* 19:377–387.
- Hubers A, Hildebrandt V, Petri S, Kollwe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Rosenbohm A, Ludolph AC, Dorst J (2016) Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *Journal of neurology* 263:390–395.

- Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J (2002) A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Annals of neurology* 52:153–159.
- Kimura J: Routine Needle Electromyography. In: Bertorini TE (Hrsg) Clinical evaluation and diagnostic tests for neuromuscular disorders. Butterworth-Heinemann, Amsterdam, 2002, pp. 331–364.
- Klitgaard H, Clausen T (1989) Increased total concentration of Na-K pumps in vastus lateralis muscle of old trained human subjects. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 67:2491–2494.
- Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Paulus W, Schröder JM: Pathologie: Neuropathologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012, S. 229-232.
- Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2015) S1-Leitlinie: Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronerkrankungen). <http://www.dgn.org/leitlinien/3012-ll-18-ll-amyotrophe-lateralsklerose-motoneuronerkrankungen>. Zugegriffen: 01. Juni 2018.
- Kutz LC, Mukherji ST, Wang X, Bryant A, Larre I, Heiny JA, Lingrel JB, Pierre SV, Xie Z (2018) Isoform-specific role of Na/K-ATPase $\alpha 1$ in skeletal muscle. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 314:620-629 .
- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ3, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB (2009) Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 73:39–45.
- Li Z, Langhans SA (2015) Transcriptional regulators of Na,K-ATPase subunits. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 3:66 .
- Lindner A, Reichert N, Eichhorn M, Zierz S (2001) Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease. *Neurology* 56:1779–1780
- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E (2010) Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81:385–390.
- Longo N, Scaglia F, Wang Y (2001) Insulin increases the turnover rate of Na⁺-K⁺-ATPase in human fibroblasts. *American journal of physiology. Cell physiology* 280:912-919.
- McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG (1987) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain : a journal of neurology* 110:1617–1630.
- McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V (1999) Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Annals of neurology* 46:910–913.
- Mortensen SP, Saltin B (2014) Regulation of the skeletal muscle blood flow in humans. *Experimental physiology* 99:1552–1558.

- Nunes RAB, Giampaoli V, Freitas HFG de, da Costa Pereira A, Araújo F, Correia GF, Rondon MUPB, Negrão CE, Mansur AJ (2014) Exercise-induced muscle vasodilatation and treadmill exercise test responses in individuals without overt heart disease. *Cardiology* 127:38–44.
- Obradovic M, Stanimirovic J, Panic A, Bogdanovic N, Sudar-Milovanovic E, Cenic-Milosevic D, Isenovic ER (2017) Regulation of Na⁺/K⁺-ATPase by Estradiol and IGF-1 in Cardio-Metabolic Diseases. *Current pharmaceutical design* 23:1551–1561.
- Phillips R, Kondev J, Theriot J, Garcia HG, Orme N: *Physical biology of the cell*. 2.Ed. Garland Science, London, 2013, pp. 509-540.
- Pirkmajer S, Chibalin AV (2016) Na,K-ATPase regulation in skeletal muscle. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 311:1-31.
- Radiometer Medical ApS (2008) ABL800 FLEX Referenzhandbuch; Version 6.00.
- Ramchandren S, Lewis RA (2009) Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Current opinion in neurology* 22:480–485.
- Ramchandren S, Lewis RA (2012) An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Current neurology and neuroscience reports* 12:102–110.
- Rechthand E, Cornblath DR, Stern BJ, Meyerhoff JO (1984) Chronic demyelinating polyneuropathy in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 34:1375–1377.
- Reynolds J, Sachs G, Stavros K (2016) Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): Clinical Features, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. *Rhode Island medical journal* 99:32–35.
- Richter J (2018) Kaliumfreisetzung im Serum während nicht-ischämischer Unterarmbelastung bei Myotoner Dystrophie Typ 1 und anderen Muskelerkrankungen; (Dissertation in Vorbereitung), Halle (Saale): Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S, Lule D, Rothenbacher D, Ludolph AC, Nagel G (2017) Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *Journal of neurology* 264:749-757 .
- Rutkove SB (2015) Clinical Measures of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 12:384–393.
- Schmiedel J, Reichmann H (2004) Das Symptom Muskelatrophie. *Der Internist* 45:1163- 1173.
- Stöhr M, Kraus R: *Einführung in die klinische Neurophysiologie; EMG - EEG - Evozierte Potenziale*. Steinkopff, Heidelberg, 2002, S. 1-46.
- Sweeney G, Klip A (1998) Regulation of the Na⁺/K⁺-ATPase by insulin: why and how? *Molecular and cellular biochemistry* 182:121–133.

- Talman P, Duong T, Vucic S, Mathers S, Venkatesh S, Henderson R, Rowe D, Schultz D, Edis R, Needham M, Macdonnell R, McCombe P, Birks C, Kiernan M (2016) Identification and outcomes of clinical phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: Australian National Motor Neuron Disease observational cohort. *BMJ Open* 6(9):e012054.
- The Protein Data Bank (2007) 3B8E (sodium-potassium pump). <http://www.rcsb.org/pdb/pv/pv.do?pdbid=3B8E&bionumber=1>. Zugegriffen: 01. Juni 2018.
- Wevers RA, Joosten MG, van de Biezenbos JB, Theewes GM, Veerkamp JH (1990) Excessive plasma K⁺ increase after ischemic exercise in myotonic muscular dystrophy. *Muscle & nerve* 13:27–32.
- Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Among MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN (2009) Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 72:1087–1094.
- Zierz S, Meessen S, Jerusalem F (1989) Lactat- und Pyruvatblutspiegel in der Diagnostik mitochondrialer Myopathien. *Der Nervenarzt* 60:545–548.
- Zierz S: Muskelerkrankungen, 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2014, S. 352-370.

8. Thesen

1. Patienten mit neurogenen Paresen wiesen ein signifikant höheres Ruhekalium auf als die Kontrollgruppe. Dabei lagen alle Werte innerhalb des Referenzbereichs.
2. Das höhere Ruhekalium der Patientengruppe könnte durch Faszikulationen der Muskulatur verursacht sein.
3. Beide Gruppen erreichten nach initialen Anstieg des Kaliums ein Plateau während andauernder Belastung.
4. Die Höhe des Plateaus richtete sich nach der prozentual von der Maximalkraft geleisteten Belastung und nicht nach der absolut erbrachten Arbeit. Zusätzlich spielten zahlreiche weitere Faktoren eine Rolle bei der Höhe des Plateaus.
5. Patienten mit neurogenen Paresen zeigten keinen enorm erhöhten spezifischen Kaliumanstieg im Vergleich zu gesunden Probanden, wie er bei Myopathien gefunden wurde. Der spezifische Kaliumanstieg der Patienten lag in allen drei Kraftgeraden niedriger als bei den Gesunden.
6. Gesunde Probanden zeigten einen linearen Abfall des spezifischen Kaliumanstiegs bei steigender Belastung. Dies könnte eine vermehrte Stimulation der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ bei größerer Belastung widerspiegeln.
7. Patienten mit neurogenen Paresen wiesen einen linearen Anstieg des spezifischen Kaliumanstiegs bei steigender Belastung auf.
8. Grund für den unterschiedlichen Verlauf des spezifischen Kaliumanstiegs bei steigender Belastung könnte das unterschiedliche Rekrutierungsverhalten oder die unterschiedliche Entladungsfrequenz einzelner motorischer Einheiten von Gesunden und Patienten mit neurogenen Paresen sein.

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stephan Zierz für die Überlassung des Promotionsthemas und die unkomplizierte Zusammenarbeit. Er hat mich mit seiner konstruktiven Kritik und den guten Anregungen bei meiner Promotionsarbeit stets unterstützt.

Des Weiteren möchte ich meiner Betreuerin Dr. med. Diana Lehmann danken, die mir in der Planung und Durchführung der praktischen Untersuchungen mit zahlreichen Ratschlägen zur Seite stand.

Auch möchte ich mich herzlich bei dem kompletten Pflegepersonal der neurologischen Station, der Stroke Unit und der neurologischen Intensivstation im Uniklinikum Halle bedanken, die mir unterstützend unter die Arme gegriffen haben und somit die Testdurchführung komplikationslos möglich gemacht haben.

Meiner Familie und Freunden, im Besonderen meinen Eltern, danke ich von ganzem Herzen für ihre ständige Motivation und emotionale Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.