

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. RALF LINKER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**VALIDIERUNG EINER NEUEN METHODE ZUR BESTIMMUNG  
DER ZAHL MOTORISCHER EINHEITEN IN EINEM MUSKEL (MUNIX)  
BEI PATIENTEN MIT MYOPATHIE**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Anna Leila Bittkau

2021



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. RALF LINKER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**VALIDIERUNG EINER NEUEN METHODE ZUR BESTIMMUNG  
DER ZAHL MOTORISCHER EINHEITEN IN EINEM MUSKEL (MUNIX)  
BEI PATIENTEN MIT MYOPATHIE**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Anna Leila Bittkau

2021

Dekan:	Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Wilhelm J. Schulte-Mattler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Volker Busch
Tag der mündlichen Prüfung:	11.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1	MUNIX und MUNE.....	5
1.2	MUNIX bei Motoneuron-Erkrankungen.....	6
1.2.1	MUNIX bei ALS .....	6
1.2.2	MUNIX bei SMA.....	6
1.3	MUSIX.....	6
1.4	Myopathien.....	7
1.5	Derzeitige Datenlage und Zielsetzung der Studie .....	8
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>10</b>
2.1	Probandengewinnung .....	10
2.2	Aufklärung und Einverständnis, Ethik .....	10
2.3	Kollektive .....	10
2.3.1	Gesunde Probanden.....	10
2.3.2	Myopathie Patienten.....	11
2.4	Anamnese .....	11
2.5	Körperliche Untersuchung .....	11
2.6	Elektroneurographie .....	12
2.7	MUNIX-Berechnung.....	13
2.8	Statistische Auswertung .....	13
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
3.1	M. abductor digiti minimi .....	15
3.1	M. trapezius .....	20
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>27</b>

<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>28</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>28</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>32</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 MUNIX und MUNE

Motor unit number Index (MUNIX) ist eine kürzlich entwickelte neurophysiologische Untersuchungsmethode, um die Anzahl funktionsfähiger motorischer Einheiten (Englisch: motor unit, MU) in einem menschlichen Muskel zu bestimmen (Nandedkar et al. 2004; Nandedkar et al. 2010).

MUNIX sollte die umständliche MUNE-Methode (motor unit number estimation) ersetzen, welche im Jahr 1971 von McComas entwickelt wurde (McComas et al. 1971). Deren Grundlage ist die Annahme, dass sich das Summenaktionspotenzial eines Muskels (Englisch: compound muscle action potential, CMAP) aus der Summe der Aktionspotenziale der einzelnen motorischen Einheiten (SMUP) zusammensetzt. MUNE ist der Quotient aus der Amplitude des CMAP und der des durchschnittlichen SMUP. Hierdurch soll die Anzahl der motorischen Einheiten geschätzt werden. Es gibt unterschiedliche MUNE-Methoden, die vor allem in der Erlangung der SMUPs variieren (Bromberg und Brownell 2008; McComas et al. 1971). Manche der MUNE-Techniken werden mit Hilfe einer Nadel- Elektromyographie (EMG) durchgeführt, alle verlangen eine große Anzahl elektrischer Stimuli.

Im Vergleich dazu ist MUNIX nicht invasiv, deutlich weniger zeitaufwendig und angenehmer für den Patienten. Es nutzt das Summenaktionspotential und eine Ableitung des Interferenzmusters (Englisch: surface interference pattern, SIP) mittels Oberflächen-EMG während der willkürlichen Anspannung eines Muskels. Hierbei wird ein Index errechnet, welcher die Anzahl der Motoneuronen eines Muskels repräsentieren soll (Nandedkar et al. 2004). Allerdings ist die Präzision dieses Vorgehens noch unklar (Stein et al. 2016). Es ist jedoch davon auszugehen, dass weder MUNIX, noch MUNE die exakte Anzahl motorischer Einheiten wiedergeben (Nandedkar et al. 2010; Slawnych et al. 1990; Stein et al. 2016). Bei Gesunden und bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) wies MUNIX eine hohe Reproduzierbarkeit auf (Ahn et al. 2010; Escorcio-Bezerra et al. 2016; Nandedkar et al. 2011; Neuwirth et al. 2010; Neuwirth et al. 2011; Nandedkar et al. 2004).

MUNIX wird aufgrund deutlicher Vorteile gegenüber MUNE, wie der weniger schmerzhaften Anwendung und der schnelleren Durchführung, zunehmend im klinischen Alltag genutzt (Ahn et al. 2010; Nandedkar et al. 2004; Nandedkar et al. 2010; Neuwirth et al. 2010).

## **1.2 MUNIX bei Motoneuron-Erkrankungen**

### **1.2.1 MUNIX bei ALS**

Die „klassische“ ALS wird durch eine rasch progrediente Degeneration der Nervenzellen im primär motorischen Cortex sowie der motorischen Vorderhornzellen verursacht (Zetl et al. 2019, S. 28). Die mittlere Lebenserwartung der ALS-Patienten liegt bei 2 bis 3 Jahren nach Diagnosestellung (Zetl et al. 2019, S. 32). Derzeit stützt sich die Diagnosestellung vor allem auf das klinische Bild von progredienten, primär fokalen, später generalisierten amyotrophen Paresen bei gleichzeitig lebhaften Eigenreflexen (Zetl et al. 2019, S. 29–30). Da ein wesentliches Charakteristikum der ALS der Untergang der motorischen Vorderhornzellen ist, versucht man, ein Verfahren zur Bestimmung der Anzahl motorischer Einheiten einzusetzen.

Setzt man MUNIX zur Überwachung des Progresses der ALS-Erkrankungen ein, so zeigt sich ein klarer zeitlicher Rückgang der MUNIX-Werte parallel zum Fortschreiten der Erkrankung (Ahn et al. 2010; Boeckstein et al. 2012; Drey et al. 2013; Furtula et al. 2012; Nandedkar et al. 2010, 2011; Neuwirth et al. 2015; Neuwirth et al. 2017). Daher wird MUNIX als bedeutungsvoll für die Bewertung der Effektivität neuer Therapieansätze und klinischer Studien bei der ALS propagiert.

### **1.2.2 MUNIX bei SMA**

Bei der spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine Gruppe von monogen, autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen. Sie geht mit einer Degeneration des 2. Motoneurons, welche zu proximal betont schlaffen Paresen führen, einher. Die Verläufe und Prognosen variieren mit dem Manifestationsalter. Bei der SMA Typ I treten die Symptome bereits bei Geburt auf und die Erkrankung verläuft ohne Therapie binnen Monate bis weniger Jahre tödlich (Zetl et al. 2019, S. 46–47).

MUNIX wurde, da eine aktive Mitarbeit seitens des Patienten erforderlich ist, nur bei der juvenilen und adulten Form der SMA (Typ III, IV) durchgeführt (Querin et al. 2018). Die Patienten wiesen im Vergleich zu den Probanden signifikant erniedrigte MUNIX-Werte auf.

## **1.3 MUSIX**

MUSIX, der Quotient aus CMAP-Amplitude und MUNIX, steht für motor unit size index und soll die Größe der motorischen Einheit reflektieren. Bei einem axonalem Schaden, wie er bei

der ALS auftritt, kommt es zu Reinnervationsprozessen mit kollateraler Aussprossung (Furtula et al. 2012; Neuwirth et al. 2010; Mattle und Mumenthaler 2013, S. 634). Auch mit dem Lebensalter verringert sich physiologischerweise die Zahl motorischer Einheiten, was in herabgesetzten MUNE und MUNIX-Werten resultiert (Ahn et al. 2010; Drey et al. 2013; Escorcio-Bezerra et al. 2016; Gawel und Kostera-Pruszczyk 2014; Nandedkar et al. 2004; Neuwirth et al. 2011). Auch hierbei kommt es zu Reinnervationsprozessen mit kollateraler Aussprossung.

Verläuft die Zerstörung der Axone langsamer als die Reinnervationsprozesse, so bleibt die CMAP-Amplitude zumindest zu Beginn eines derartigen Zerfallsprozesses gleich groß. Erst ab einem Motoneuronenverlust von 50 Prozent sinkt die CMAP-Amplitude (Bromberg und Brownell 2008; Neuwirth et al. 2010). Die motorische Einheit gewinnt an Größe, somit wächst die SMUP -Amplitude. Theoretisch sollte auch der MUSIX-Wert steigen. Wenn der MUNIX-Wert sinkt, dann steigt bei gleichbleibendem Summenaktionspotential der MUSIX-Wert. Dies wird als Erklärung verwendet, dass MUNIX besser mit dem Krankheitsfortschritt der ALS korreliert als die CMAP-Amplitude. Im Gegensatz zu MUNIX wird MUNE nicht von kollateraler Aussprossung beeinflusst (Furtula et al. 2012).

#### **1.4 Myopathien**

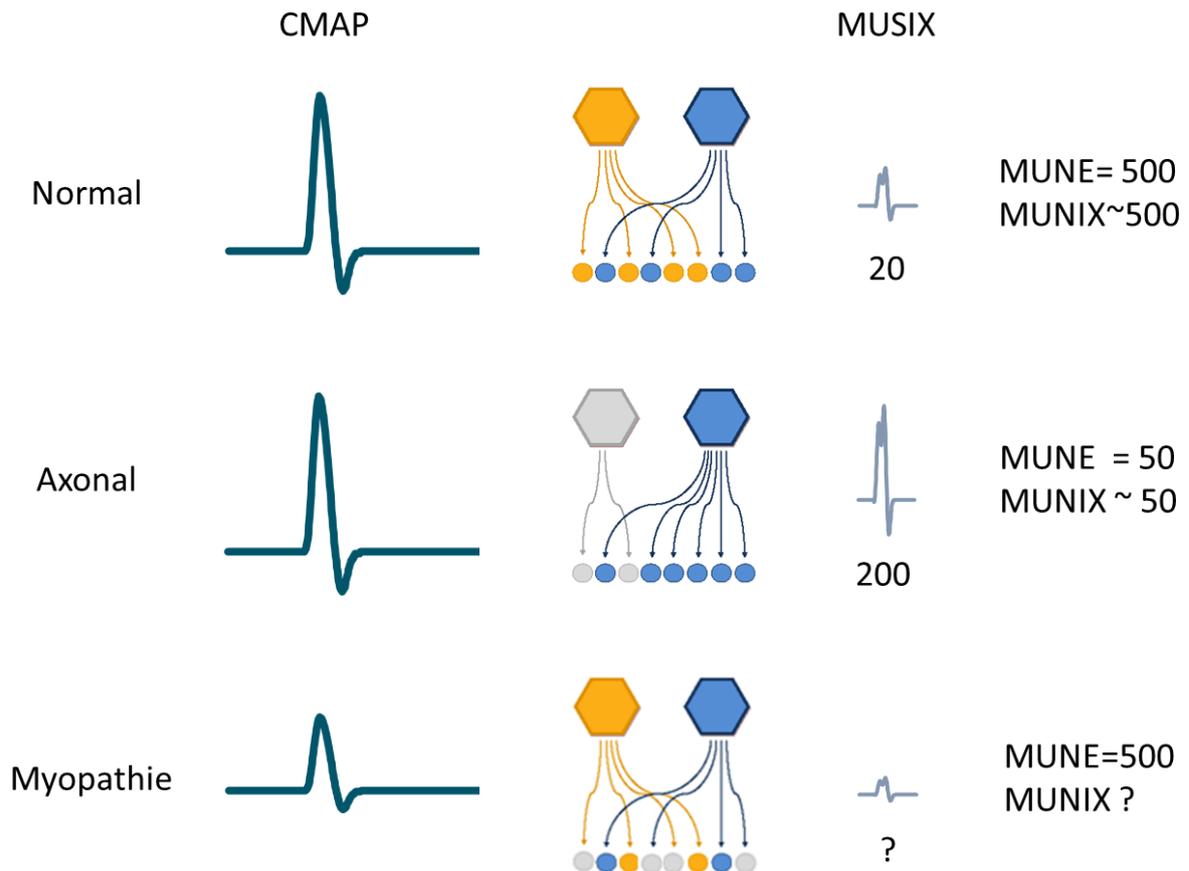
Myopathien sind eine heterogene Gruppe an Erkrankungen, welche durch das Leitsymptom „Muskelschwäche“ gekennzeichnet sind. Die Ursachen der Muskelschwäche variieren je nach zu Grunde liegender Erkrankung. Häufig handelt es sich um Genmutationen, die beispielsweise durch Veränderungen der Strukturproteine oder der intrazellulären Signalweiterleitung Funktionsstörungen im Muskel hervorrufen.

Die Klinik der Myopathien ist vielfältig: häufig liegt eine Atrophie vor, in manchen Fällen sind die betroffenen Muskeln jedoch auch pseudohypertrophiert. Bei Muskeldystrophien kommt es zu einem Muskelzellverlust mit bindegewebigen oder fettigen Umbauprozessen und damit resultierender Muskelschwäche (Zettl et al. 2019, S. 211–213). Anders als bei neurogenen Störungen kommt es bei Myopathien nicht zum Verlust motorischer Einheiten.

Da bei Myopathien die Muskelfasern atrophieren und kein axonaler Schaden vorliegt, fällt das Summenaktionspotential kleiner aus. Sowohl die SMUP-Amplitude als auch der MUSIX-Wert sollten dementsprechend sinken. Da die Anzahl der motorischen Einheiten unverändert ist, müssten die MUNIX-Wert gleich groß bleiben (Abb.1).

## **1.5 Derzeitige Datenlage und Zielsetzung der Studie**

Basierend auf einer Computersimulation wurde postuliert, dass MUNIX bei atrophierten Muskeln systematisch die Anzahl der motorischen Einheiten unterschätzt (Li et al. 2015). Bei myopathischen Erkrankungen ist die Anzahl der motorischen Einheiten im Muskel normal. Jedoch kann sowohl die Muskelmasse als auch das Summenaktionspotential erniedrigt sein. Da bei Patienten mit Myopathien die Zahl der motorischen Einheiten unverändert bleibt, die Muskeln aber atrophieren und die CMAP-Amplituden zurückgehen, untersuchten wir MUNIX an diesen Patienten. Ziel dieser Arbeit ist zu erkennen, ob und in welchem Maße die Atrophie eines Muskels, welche nicht durch den Verlust motorischer Einheiten verursacht wurde, die MUNIX-Werte beeinflusst.



**Abbildung 1:** Normale und pathologische motorische Einheiten

Skizzenhafte Darstellung der Summenaktions-, und Einzelaktionspotentiale und dem daraus resultierenden MUNIX-Wert am Beispiel von 2 motorischen Einheiten.

- Beim Gesunden: gleich große motorische Einheiten, normale Summenaktionspotentiale, MUSIX-, MUNIX- und MUNE-Werte
- Neurogener Schaden durch Axonverlust mit kompensatorischer kollateraler Aussprossung: Motorische Einheit mit Einzelaktionspotential vergrößert, somit MUSIX vergrößert, MUNIX-Wert sinkt, da weniger motorische Einheiten vorhanden.
- Myopathie: Einzelne Muskelfasern atrophieren, Summenaktionspotentiale und MUSIX-Wert kleiner.

Hypothese: MUNIX Wert bleibt gleich groß, da sich die Anzahl der motorischen Einheiten nicht verändert.

## **2 Material und Methoden**

In dieser prospektiven Studie wurden 20 gesunde Probanden und 20 Patienten mit Myopathie jeweils einmalig und jeweils nach demselben Protokoll untersucht.

### **2.1 Probandengewinnung**

Die gesunden Probanden wurden durch Informationsblätter auf die Studie aufmerksam gemacht. Die Patienten mit Myopathie wurden im Rahmen ihrer Kontrolluntersuchungen in den Myopathie-Sprechstunden in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg auf die Studie aufmerksam gemacht. Nach Einwilligung wurden die Messungen noch am selben Tag durchgeführt. Dies sollte dazu beitragen, die Belastung für die Patienten so gering wie möglich zu halten. Die Personen nahmen alle freiwillig an der Studie teil, und den gesunden Probanden wurde für den entstehenden Aufwand eine Entschädigung von 20 Euro angeboten.

### **2.2 Aufklärung und Einverständnis, Ethik**

Die Personen wurden vor dem Versuch durch einen Aufklärungsbogen und ein persönliches Gespräch über Sinn, Ziel und Risiken der Studie aufgeklärt und wurden über das MUNIX-Verfahren informiert. Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Unterlagen mit fortlaufenden Nummern anonymisiert, um die erhobenen Testergebnisse auch im Nachhinein identifizieren zu können.

Das Studienprotokoll war durch die Ethikkommission bei der Universität Regensburg positiv begutachtet worden.

### **2.3 Kollektive**

#### **2.3.1 Gesunde Probanden**

Es konnten 20 gesunde freiwillige Probanden, davon 8 Frauen und 12 Männer im Alter zwischen 22 und 71 Jahren, somit mit einem mittleren Alter von 41,8 Jahren (Abb. 2) rekrutiert werden. Ausschlusskriterien waren neurologische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Zustand nach schweren Traumata mit Verletzung von Nervenstrukturen, Alkoholabusus, Einnahme neurotoxischer Medikamente sowie intravenöser Drogenkonsum.

### **2.3.2 Myopathie Patienten**

Das erkrankte Kollektiv bestand aus 20 Patienten mit unterschiedlichen Formen der Myopathie (Tabelle 2). Hierunter befanden sich 11 Frauen und 9 Männer, das Alter der Patienten betrug zwischen 17 und 63 Jahren, mit einem mittleren Lebensalter von 47,4 Jahren. Die Diagnose einer Myopathie war im Vorfeld sowohl klinisch als auch elektromyographisch gestellt worden. Die Diagnosesicherung war bei 19 der 20 Patienten mittels Muskelbiopsie oder Genanalyse erfolgt. Von 20 Patienten waren 9 an einer myotonen Dystrophie Typ I (Curschmann-Steinert) erkrankt. Der hohe Anteil dieser Patienten wurde bewusst in Kauf genommen, da die Erkrankung durch distal betonte Atrophien charakterisiert ist, und MUNIX besonders gut für distale Muskeln etabliert ist. Diese Erkrankung geht jedoch auch mit einem vermehrten Auftreten eines Diabetes mellitus einher. Daher wurde bei der körperlichen Untersuchung besonders auf diabetogene Folgeschäden geachtet, auch bei der Anamneseerhebung ergaben sich keine Hinweise auf das Bestehen eines Diabetes mellitus. Keiner der Patienten wies Zeichen einer Neuropathie oder eines gestörten Glucosestoffwechsels auf.

### **2.4 Anamnese**

Zur Erhebung der Anamnese wurde ein standardisierter Fragebogen genutzt, welcher von dem Untersucher in Zusammenarbeit mit den Studienteilnehmern ausgefüllt wurde. Es wurden in dem Anamnesebogen folgende Angaben erfasst: Operationen, Verletzungen, Stoffwechselerkrankungen, neurologische Erkrankungen, Medikamentenanamnese, Alkohol- und Nikotinabusus / Drogenkonsum.

### **2.5 Körperliche Untersuchung**

Um bei dem gesunden Probandenkollektiv das Vorhandensein krankhafter Veränderungen ausschließen zu können, erfolgte eine neurologische Untersuchung. Diese beinhaltete die Erfassung des Hirnnervenstatus, der Muskelkraft, des Reflexstatus und der Sensibilität der Extremitäten. Das Vibrationsempfinden wurde mithilfe einer Rydel-Seiffer Stimmgabel (128-Hz) an den Malleoli mediales getestet. Die Muskelkraft wurde an den oberen und unteren Extremitäten und der Rumpfmuskulatur gemäß den Kriterien der MRC- (Medical Research Council-) Skala qualitativ und quantitativ erfasst (Tab.1). Die Kraftmessung erfolgt am M. trapezius durch Schulterheben, am M. biceps durch Flexion des supinierten Unterarms und am M. tibialis anterior durch Dorsalflexion des Fußrückens gegen Widerstand.

<b>Tabelle 1: Kraftmessung</b>	
<b>Graduierung</b>	<b>Muskelkontraktion</b>
0	keine Kontraktion
1	tastbare Zuckung und Spur einer Kontraktion
2	aktive Bewegung möglich unter Aufhebung der Schwerkraft
3	aktive Bewegung möglich gegen die Schwerkraft
4	aktive Bewegung möglich gegen Widerstand
5	normale Kraft

## **2.6 Elektroneurographie**

Bei jeder Person wurden die Untersuchungen in beiden Mm. Abductor digiti minimi (ADM) und in beiden Mm. Trapezii (TRA) durchgeführt und MUNIX errechnet. Somit kann man die Werte mit früheren Studien vergleichen wie auch aktuelle Studien über die ALS-Erkrankung unterstützen. Folgende Schritte wurden bei jedem Muskel durchgeführt: Selbstklebende Einweg-Oberflächenelektroden (Leonhard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich) mit einer Größe von ca. 2 x 1,5 cm wurden der Länge nach halbiert, um die Größe der Elektrode dem Muskel anzupassen. Eine mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtete Klettverschlussbinde diente als Erdung. Diese wurde an der betroffenen Extremität angebracht. Die Neurographie erfolgte gemäß der Standardmethode und der originalen MUNIX-Ableitung (Nandedkar et al. 2004): Die Elektroden wurden anhand der Belly-Tendon-Technik angebracht, sodass die indifferente Referenzelektrode über dem Sehnenansatz, und die differente Ableitelektrode über der Endplattenregion des zu untersuchenden Muskels platziert wurde. Um die Elektrodenposition mit maximaler Amplitudenauslenkung aufzusuchen, wurde der Ort der differenten Ableitelektrode leicht variiert. Nachdem die Lokalisation ermittelt wurde, erfolgte keine weitere Änderung der Elektrodenposition während der Aufzeichnungen. Die Stimulation des Nervus ulnaris und des Nervus accessorius erfolgte mit einem elektrischen Stimulator des Typs DS7 (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, England). Ein PC-basiertes EMG-System wurde für die Signalaufzeichnung, digitale Speicherung und nachfolgende

Signalverarbeitung verwendet (Natus, Schwarzer Topas System). Die Filtereinstellungen lagen bei 5 Hz bis 5 kHz, die Abtastrate bei 20 kHz. Durch Verschieben der Stimulationselektrode am Handgelenk bzw. am Hals wurde die optimale Reizstelle unter schwelennaher Stimulation aufgesucht. Um die Entladung aller motorischer Einheiten zu bewirken, wurde auf eine supramaximale Stimulation geachtet. Dies erfolgte, indem die Stimulationsintensität gesteigert wurde, bis die maximal messbare Amplitude des Summenaktionspotentials abgeleitet werden konnte. Die CMAP-Amplitude wurde von der Nulllinie bis zur Spitze gemessen.

Für die Aufzeichnung des EMGs konnte auf das Einstechen einer EMG-Nadel in den Muskel verzichtet werden. Es wurde lediglich ein Oberflächen-EMG abgeleitet. Hierbei wurde der zu untersuchende Muskel nach initialer Entspannung langsam isometrisch angespannt, wobei der Grad der Anspannung kontinuierlich von Null bis Maximum gesteigert wurde. Akustische und optische Rückmeldung halfen bei der Generierung des optimalen Interferenzmusters (SIP). Die Filtereinstellungen umfassten 5 Hz bis 5 kHz; auf eine Hauttemperatur  $> 30\text{ °C}$  wurde geachtet.

## **2.7 MUNIX-Berechnung**

MUNIX wurde anhand der CMAP und SIP-Daten mit Hilfe einer Software errechnet, welche unter LabView Version 11 (National Instruments Corporation, Austin, Texas) entwickelt wurde. Diese befolgt strikt den originalen MUNIX-Algorithmus (Nandedkar et al. 2004). Um Rechenfehler durch zu kleine CMAP-Amplituden zu vermeiden, wurde MUNIX nur in Muskeln kalkuliert, deren CMAP-Amplitude den Schwellenwert von 1 mV übertraf (Nandedkar et al. 2011). Alle Untersuchungen stimmen exakt mit den kürzlich veröffentlichten Richtlinien überein (Nandedkar et al. 2018). Details hierzu sind in früheren Arbeiten beschrieben (Stein et al. 2016).

Die CMAP und MUNIX-Werte der gesunden Probanden wurden mit denen der Myopathiepatienten verglichen. Um den natürlichen Rückgang der MUNIX-Werte mit dem Alter zu berücksichtigen, wurden ein altersnormierter MUNIX-Wert berechnet. Dies erfolgte durch Subtraktion der Regressionsgeraden von den originalen MUNIX-Werten (Abb. 2). Die statistische Auswertung wurde sowohl an den Originalwerten als auch an den altersnormierten Werten getätigt.

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (Version 23). Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0.05$ .

### 3 Ergebnisse

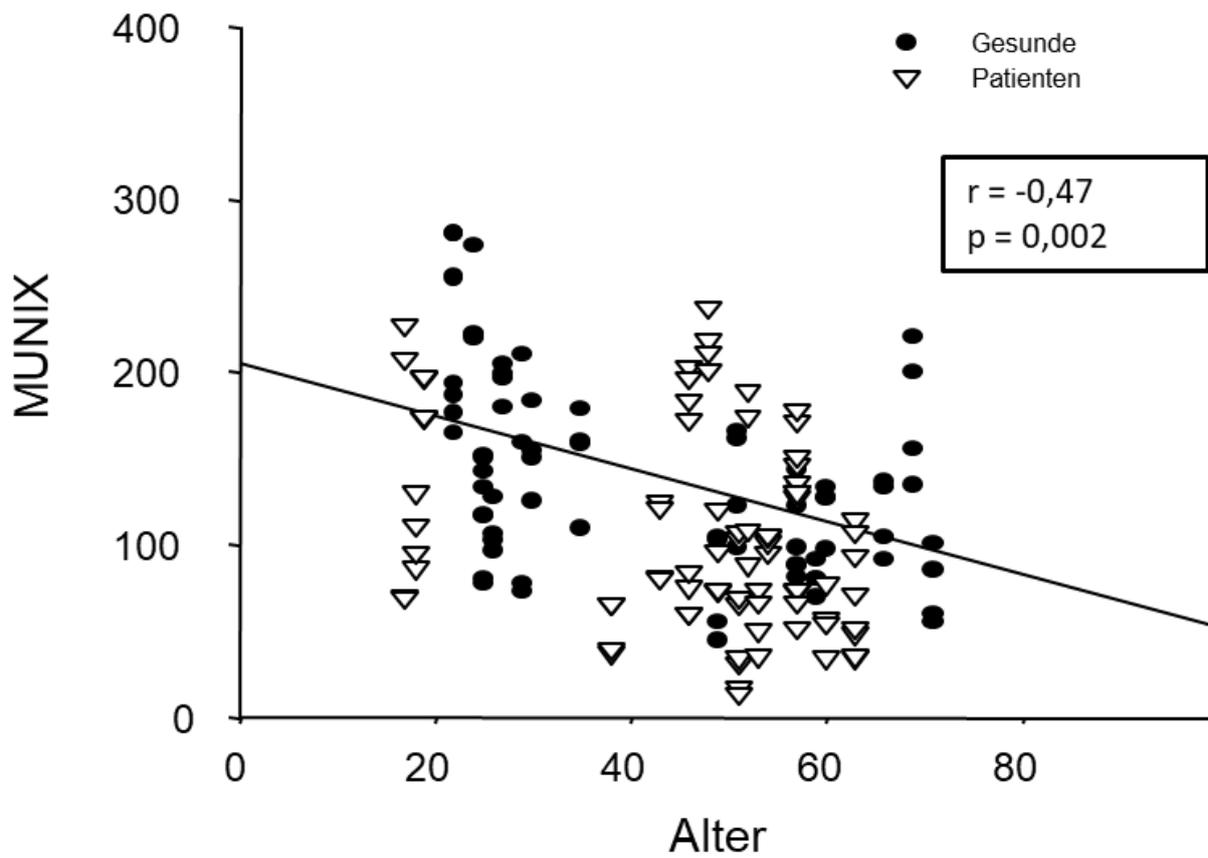
**Tabelle 2:** Liste der Patienten mit einer Myopathie und deren CMAP-Amplituden

Patient	Seite	CMAP-TRA [mV]	CMAP-ADM [mV]	Art der Myopathie
1	rechts	(0.9)	3.1	DM1
	links	2.0	1.8	
2	rechts	(0.2)	5.5	DM1
	links	(0.3)	2.7	
3	rechts	2.9	5.0	DM1
	links	2.1	6.4	
4	rechts	(0.9)	2.5	DM1
	links	1.7	1.9	
5	rechts	2.6	4.3	DM1
	links	3.9	3.4	
6	rechts	6.8	13.2	LGMD
	links	5.7	11.2	
7	rechts	(0.3)	4.1	DM1
	links	(0.5)	4.5	
8	rechts	3.9	6.9	Dermatomyositis
	links	3.2	5.0	
9	rechts	(0.2)	10.6	FSHD
	links	(0.5)	10.2	
10	rechts	#	1.6	DM1
	links	#	(0.9)	
11	rechts	8.5	6.1	BMD
	links	7.2	7.3	
12	rechts	(0.4)	3.5	FSHD
	links	(0.7)	4.8	
13	rechts	8.4	11.8	LGMD
	links	9.4	12.1	
14	rechts	7.5	11.8	BDM
	links	4.6	4.4	
15	rechts	5.3	4.5	DM1
	links	4.0	6.4	
16	rechts	(0.5)	9.3	FSHD
	links	(0.1)	5.6	
17	rechts	8.4	9.6	LGMD
	links	10.9	9.5	
18	rechts	4.6	6.2	DM1
	links	4.9	6.6	
19	rechts	8.8	12.0	LGMD
	links	7.3	11.7	
20	rechts	9.8	10.0	LGMD
	links	7.0	7.3	

Werte in Klammern sind unterhalb des Schwellenwertes und somit von der Analyse ausgeschlossen. DM1= Myotone Dystrophie Typ 1/ Curschmann-Steinert; LGMD= Gliedergürteldystrophie (limb-girdle muscular dystrophy); FSHD= Facioscapulohumerale Muskeldystrophie; BMD= Muskeldystrophie Typ Becker (Becker's muscular dystrophy); #= keine Ergebnisse

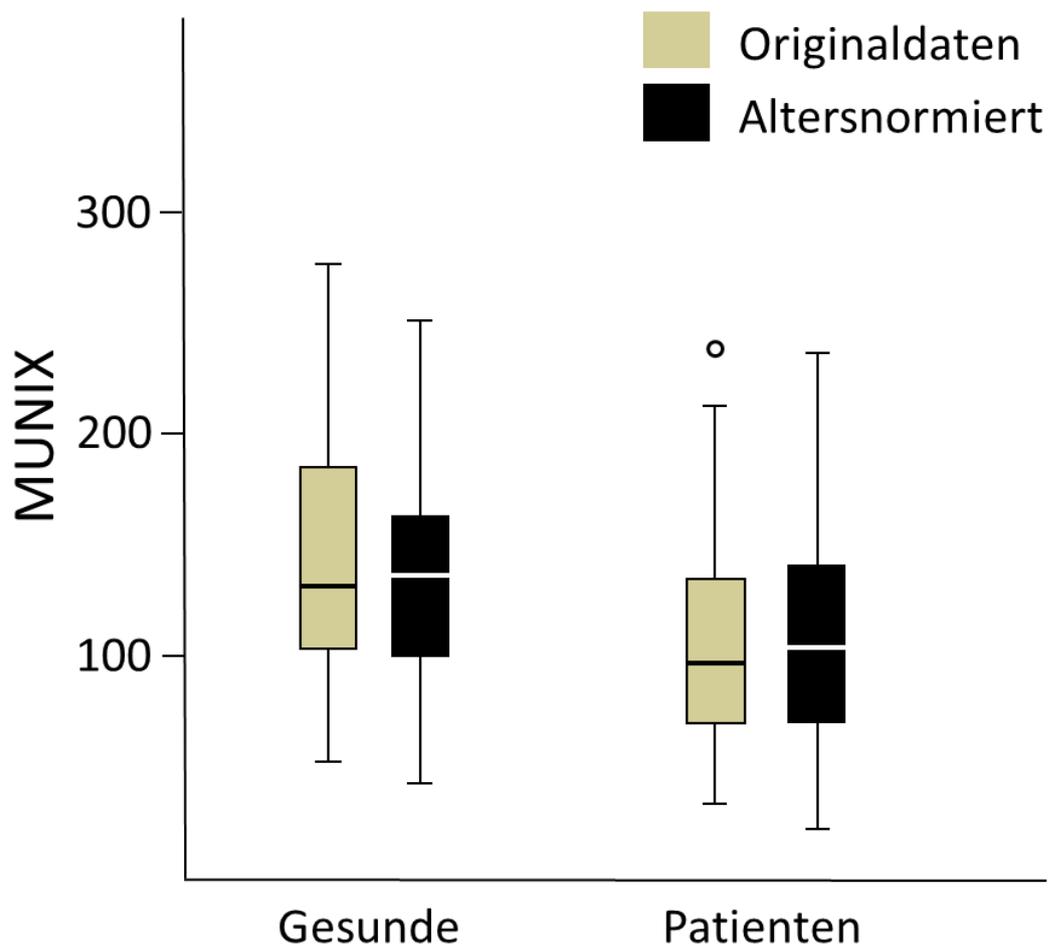
### **3.1 M. abductor digiti minimi**

Im Vergleich zu den gesunden Probanden wiesen die myopathischen Patienten signifikant kleinere MUNIX-Werte auf (Abb. 3). Dies war auch bei den altersnormierten MUNIX-Werten der Fall (Abb. 3). MUNIX-Werte konnten bei allen, bis auf einen myopathischen Muskel errechnet werden, bei diesem befand sich die CMAP-Amplitude unterhalb des Schwellenwertes. Ein signifikanter Rückgang der MUNIX-Werte mit dem Alter konnte bei den gesunden Probanden vermerkt werden. (Abb. 2). Die CMAP-Amplituden waren bei Patienten mit myopathischen Erkrankungen signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (Abb. 4). Die CMAP-Amplituden korrelierten stark mit den MUNIX-Werten ( $r=0,82$ ;  $p<0,001$ ). MUSIX, welche die Größe der motorischen Einheit darstellen soll, fiel bei Patienten kleiner aus als bei den gesunden Probanden (Abb. 5). Diese Differenz war kleiner als die Differenz sowohl der MUNIX-Werte als auch der CMAP-Amplitude (Abb. 3-5).



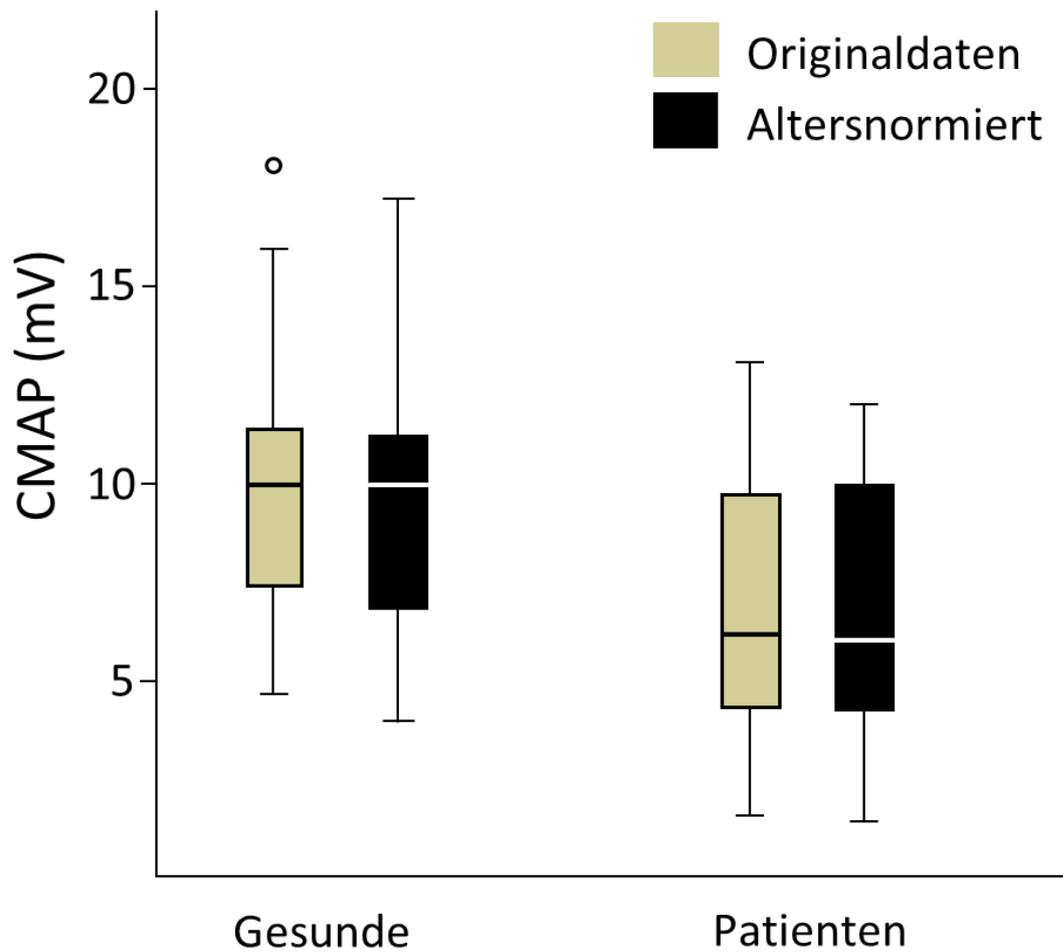
**Abbildung 2:** Altersabhängigkeit von MUNIX des ADM

Altersabhängigkeit von MUNIX bei gesunden Probanden (●) und myopathischen Patienten (▽). Die Linie repräsentiert die Regressionsgerade der gesunden Kontrollgruppen.



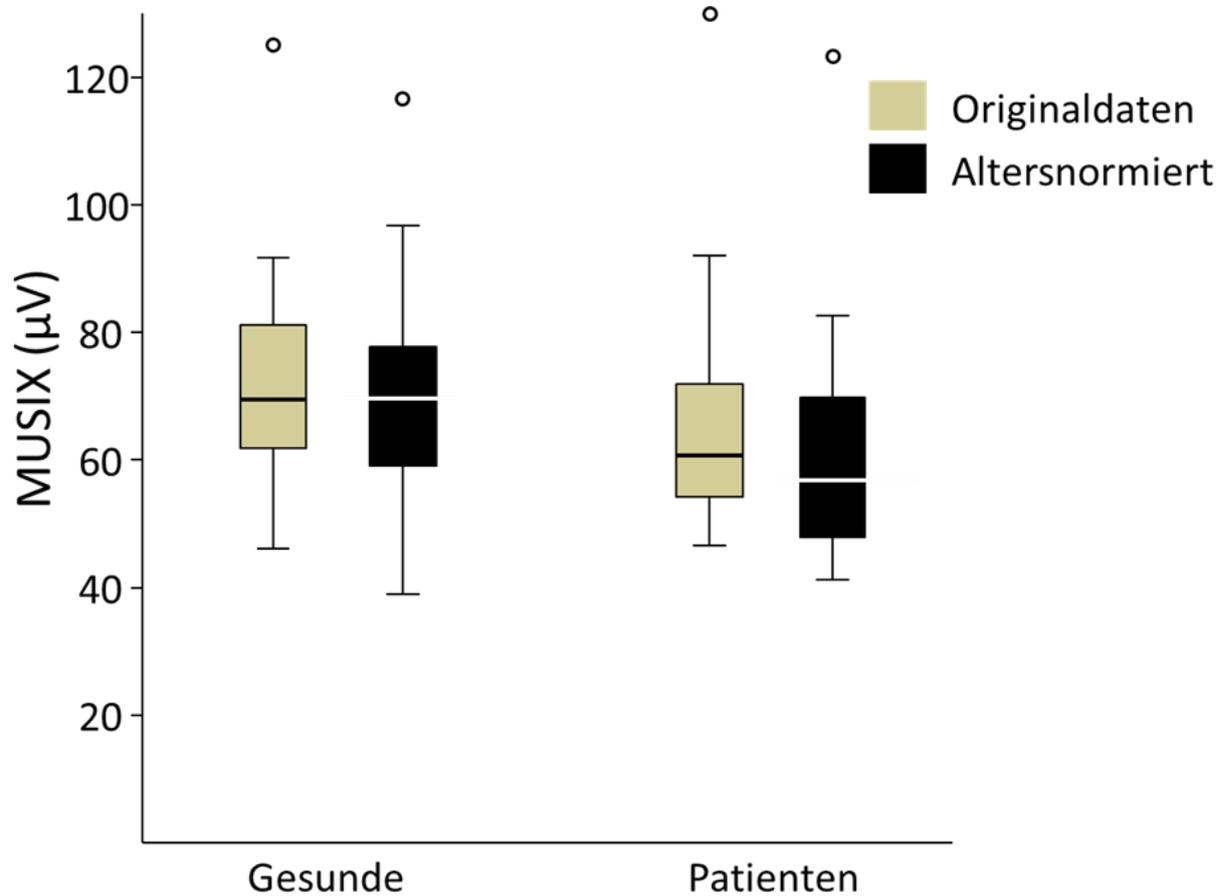
**Abbildung 3:** MUNIX-Werte des ADM

Vergleich der MUNIX-Werte bei Gesunden und myopathischen Patienten. Die Linie in der Mitte der Box stellt den Median dar, der Unterrand der Box entspricht der 25. Perzentile, der Oberrand der Box entspricht der 75. Perzentile der Werte. Innerhalb der Antennengrenzen liegen 95 % aller erfassten Werte. Ausreißer sind durch Kreise markiert. Alle Unterschiede zwischen dem gesunden Kollektiv und den Patienten waren signifikant (Mann-Whitney-U Test,  $p < 0.01$ ).



**Abbildung 4:** CMAP-Amplitude des ADM

Vergleich der Amplituden der Summenaktionspotentiale bei Gesunden und myopathischen Patienten. Die Linie in der Mitte der Box stellt den Median dar, der Unterrand der Box entspricht der 25. Perzentile, der Oberrand der Box entspricht der 75. Perzentile der Werte. Innerhalb der Antennengrenzen liegen 95 % aller erfassten Werte. Ausreißer sind durch Kreise markiert. Alle Unterschiede zwischen dem gesunden Kollektiv und den Patienten waren signifikant (Mann-Whitney-U Test,  $p < 0.003$ ).

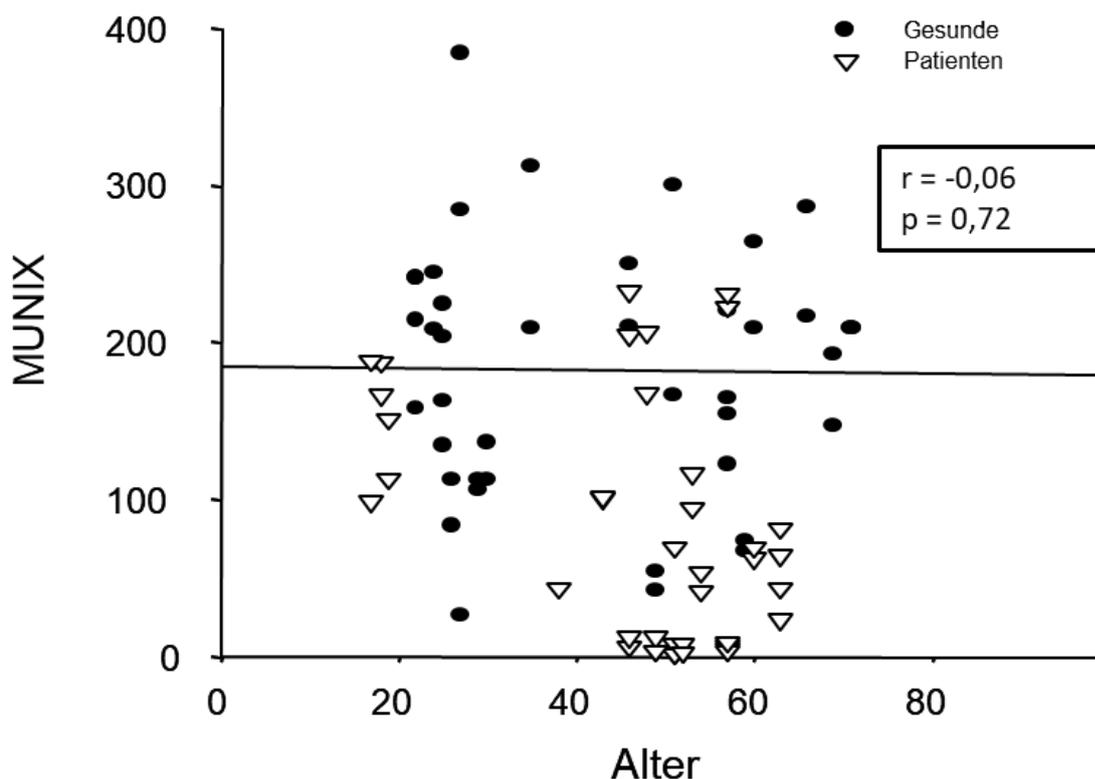


**Abbildung 5:** MUSIX des ADM

Vergleich der MUSIX-Werte bei Gesunden und myopathischen Patienten. Die Linie in der Mitte der Box stellt den Median dar, der Unterrand der Box entspricht der 25. Perzentile, der Oberrand der Box entspricht der 75. Perzentile der Werte. Innerhalb der Antennengrenzen liegen 95 % aller erfassten Werte. Ausreißer sind durch Kreise markiert. Die Unterschiede zwischen dem gesunden Kollektiv und den Patienten waren nur bei Untersuchung des ADM signifikant (Mann-Whitney-U Test,  $p=0.006$ ).

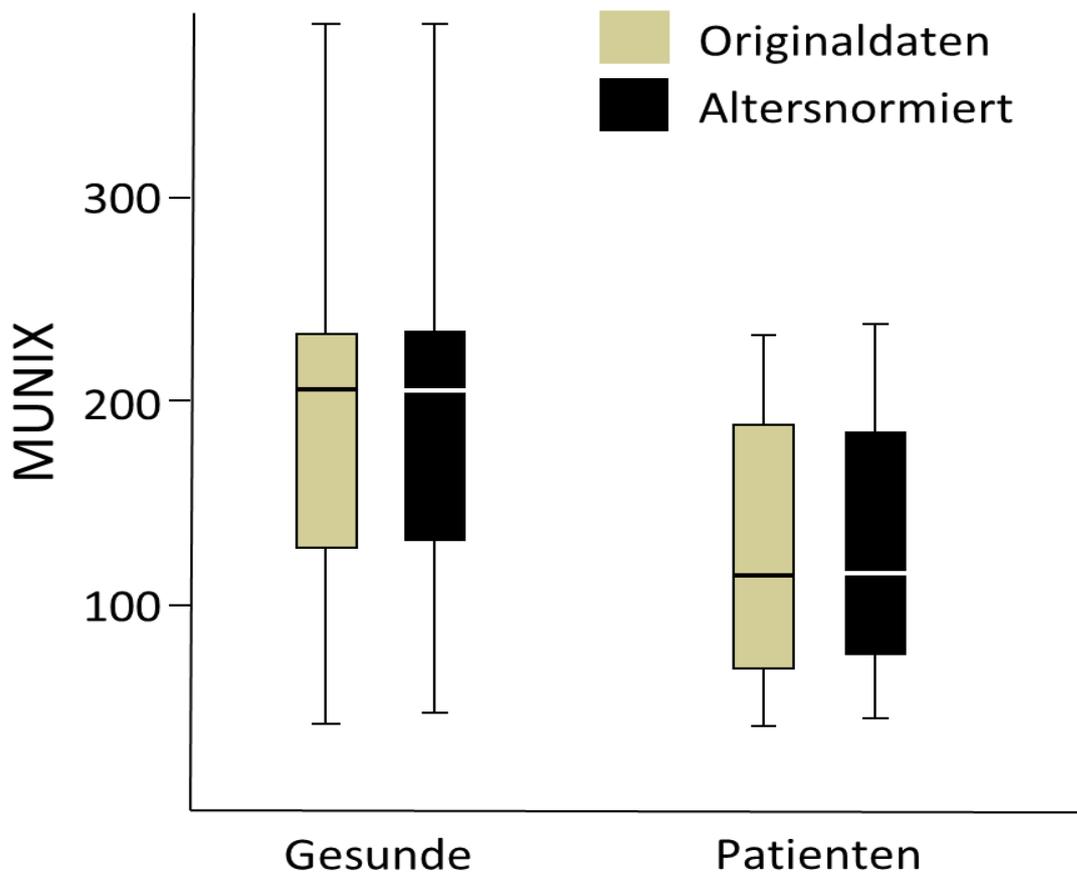
### 3.1 M. trapezius

Sowohl MUNIX-Werte als auch die CMAP-Amplituden waren bei muskelerkrankten Patienten signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (Abb. 7,8). MUSIX-Werte wiesen keinen signifikanten Unterschied innerhalb der 2 Gruppen auf (Abb. 9). Beim M. trapezius waren deutlich mehr MUNIX-Werte nicht sinnvoll erchenbar als bei dem M. abductor digiti minimi. Bei 14 Patienten war dies der Fall, da der CMAP-Schwellenwert von 1mV nicht erreicht werden konnte. Der mittlere MRC der Patienten bei der Kraftprüfung des M. trapezius lag bei 4,3/5, während die gesunde Kontrollgruppe keine Einschränkungen in der Kraftprüfung aufwies (MRC 5/5). Die MRC-Werte des M. trapezius und ihre CMAP-Amplituden korrelierten signifikant (Pearson correlation:  $r=0,416$ ;  $p<0,001$ ).



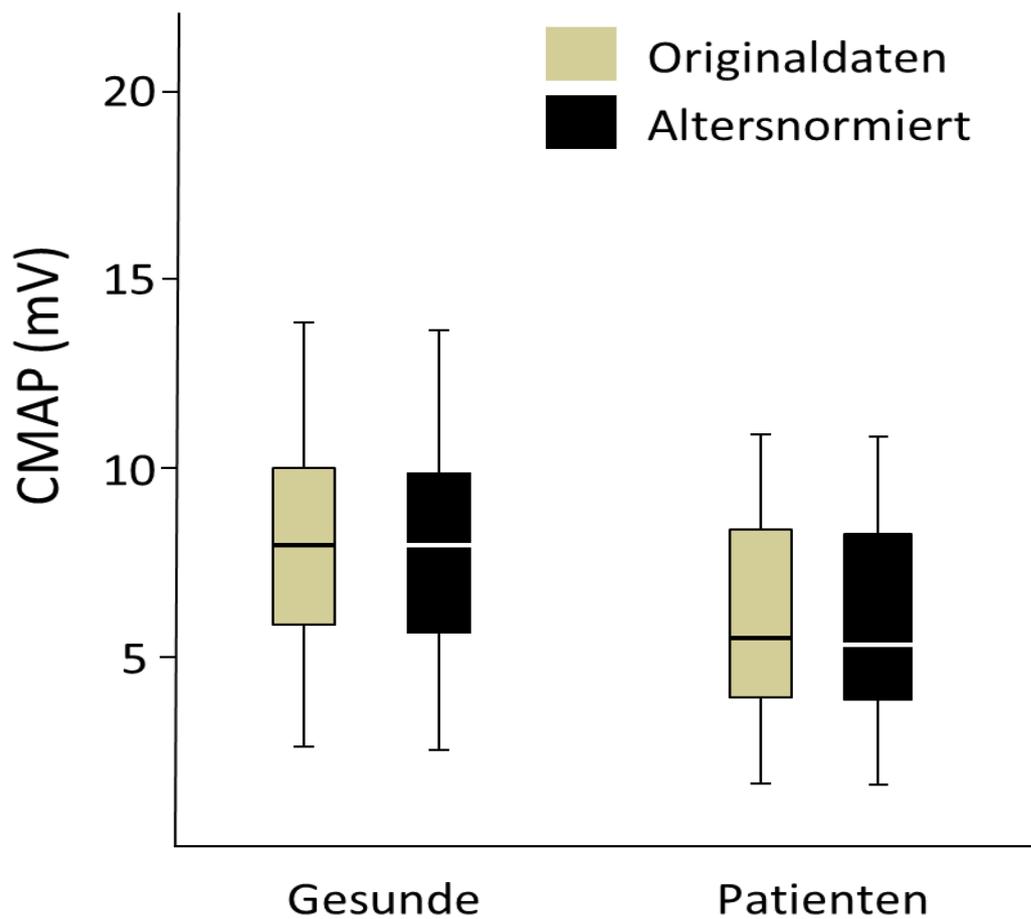
**Abbildung 6:** Altersabhängigkeit von MUNIX des TRA

Altersabhängigkeit von MUNIX des TRA bei gesunden Probanden (●) und myopathischen Patienten (▽). Die Linie repräsentiert die Regressionsgerade der gesunden Kontrollgruppen.



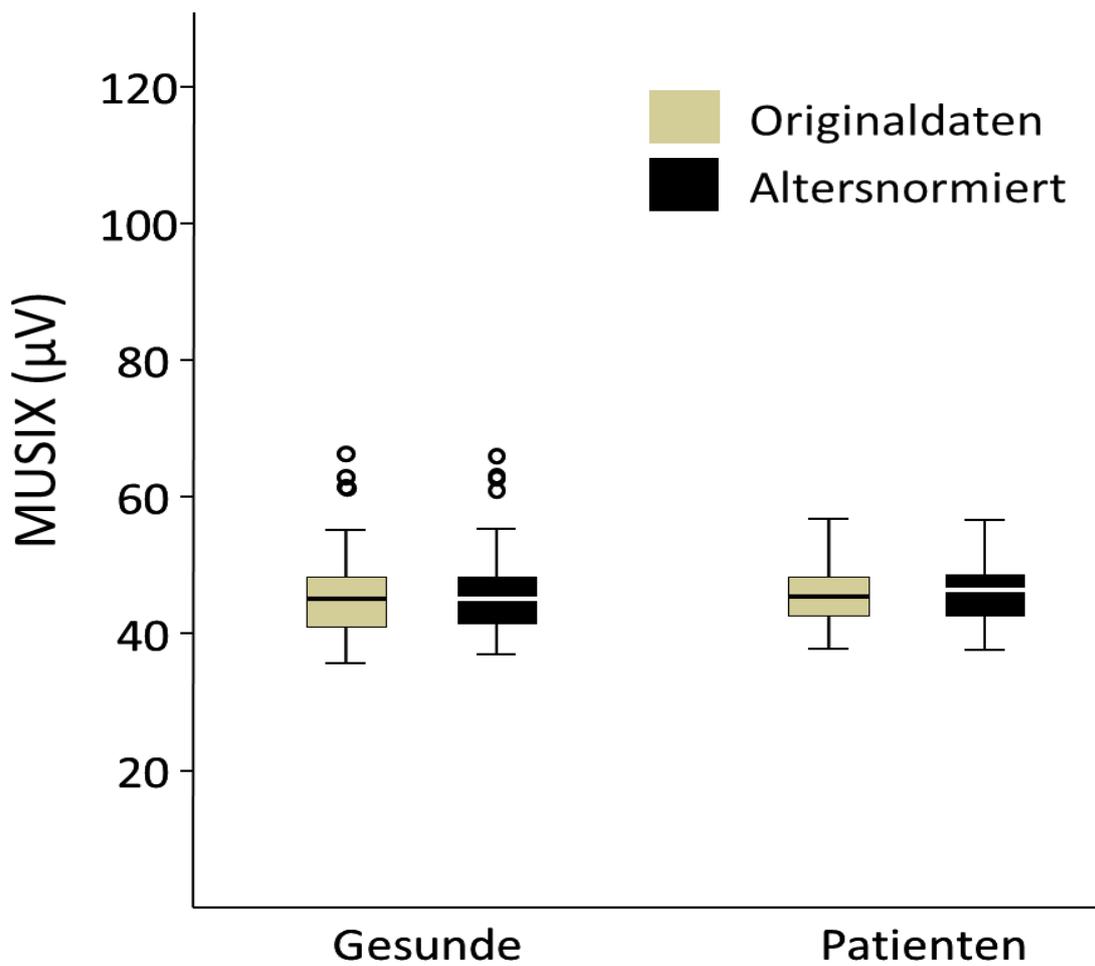
**Abbildung 7:** MUNIX-Werte des TRA

Vergleich der MUNIX-Werte bei Gesunden und myopathischen Patienten. Die Linie in der Mitte der Box stellt den Median dar, der Unterrand der Box entspricht der 25. Perzentile, der Oberrand der Box entspricht der 75. Perzentile der Werte. Innerhalb der Antennengrenzen liegen 95 % aller erfassten Werte. Ausreißer sind durch Kreise markiert. Alle Unterschiede zwischen dem gesunden Kollektiv und den Patienten waren signifikant (Mann-Whitney-U Test,  $p < 0.01$ ).



**Abbildung 8:** CMAP-Amplitude des TRA

Vergleich der Amplituden der Summenaktionspotentiale bei Gesunden und myopathischen Patienten. Die Linie in der Mitte der Box stellt den Median dar, der Unterrand der Box entspricht der 25. Perzentile, der Oberrand der Box entspricht der 75. Perzentile der Werte. Innerhalb der Antennengrenzen liegen 95 % aller erfassten Werte. Ausreißer sind durch Kreise markiert. Alle Unterschiede zwischen dem gesunden Kollektiv und den Patienten waren signifikant (Mann-Whitney-U Test,  $p < 0.003$ ).



**Abbildung 9:** MUSIX-Werte des TRA

Vergleich der MUSIX-Werte bei Gesunden und myopathischen Patienten. Die Linie in der Mitte der Box stellt den Median dar, der Unterrand der Box entspricht der 25. Perzentile, der Oberrand der Box entspricht der 75. Perzentile der Werte. Innerhalb der Antennengrenzen liegen 95 % aller erfassten Werte. Ausreißer sind durch Kreise markiert. Die Unterschiede zwischen dem gesunden Kollektiv und den Patienten waren nur bei Untersuchung des ADM signifikant (Mann-Whitney-U Test,  $p=0.006$ ).

<b>Tabelle 3: Eigene Ergebnisse im Vergleich zu publizierten</b>							
Autor	Alter	Teilnehmer -anzahl N	MUNIX- Mittelwert	MUNIX -SD	MUNIX- Werte	CMAP- Amplitude Mittelwert	CMAP- Amplitude SD
Nandedka r et al. (2004)	20–78	33	148	37	50-280	9,9	2,3
Neuwirth et al. (2010)	23–45	7	176	37	#	#	#
Nandedka r et al. (2010)	29–67	34	158	40	91-247	10,4	2,2
Ahn et al. (2010)	#	62	142	42	61-266	#	#
Neuwirth et al. (2011)	49 ± 18	66	163	47	51-302	10,4	1,9
Furtula et al. (2013)	26–70	48	176	46	#	#	#
Stein et al (2016)	21–31	20	152	66	39-345	11,8/ 8,9	2,20
Diese Studie	17-71	20	145	58	55-280	9,7	3,0

MUNIX- und CMAP Werte und Standardabweichung (SD: standard deviation) des ADM der gesunden Kontrollgruppe; #= keine Ergebnisse

## 4 Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, dass erniedrigte MUNIX-Werte nicht nur durch den Verlust von motorischen Einheiten verursacht werden. Sie können auch durch den Verlust von Muskelfasern ohne Motoneuronbeteiligung begründet sein. Die Pathophysiologie der Myopathien ist durch eine normale Anzahl an motorischen Einheiten charakterisiert. Diese sind jedoch im Vergleich zu Gesunden deutlich kleiner. Die erniedrigten MUNIX-Werte der Myopathiepationen widerlegen somit die Annahme, dass MUNIX lediglich die Anzahl der motorischen Einheiten eines Muskels widerspiegelt.

Die CMAP-Amplituden waren bei muskelerkrankten Patienten erwartungsgemäß erniedrigt, dies war besonders im M. trapezius der Fall. Neben den MUNIX-Werten waren auch die CMAP-Amplituden des ADM der Kontrollgruppe mit den bereits veröffentlichten Ergebnissen anderer Studien vergleichbar (Tabelle 3).

Sowohl MUNE als auch MUNIX-Werte sind bekanntermaßen mit dem Alter rückläufig (Ahn et al. 2010; Drey et al. 2013; Escorcio-Bezerra et al. 2016; Gawel und Kostera-Pruszczyk 2014; Nandedkar et al. 2004; Neuwirth et al. 2011). Wir errechneten altersnormierte MUNIX-Werte, trotz des nicht signifikanten Altersunterschieds beider Kollektive (Mann-Whitney-U Test,  $p < 0,44$ ). Deutlich reproduzierbar war die Altersabhängigkeit im ADM, jedoch nicht im TRA. Eine ähnliche Diskrepanz zwischen den Messwerten des ADM einerseits und des TRA andererseits konnte bei den MUSIX-Werten detektiert werden. Zu erwarten war, dass die MUSIX-Werte bei Patienten mit Myopathien niedriger ausfallen als bei der Kontrollgruppe. Dies traf im Fall des ADM zu, jedoch nicht beim TRA (Abb. 5,9). Es veranschaulicht, dass die Präzision der MUNIX-Methode zwischen den Muskeln, welche hier untersucht wurden, divergiert.

Als die MUNIX- und MUNE-Methode miteinander bei ALS-Patienten verglichen wurden, konnte eine gewisse Korrelation aufgezeigt werden (Boeckstein et al. 2012; Furtula et al. 2012; Stein et al. 2016). Diese Ergebnisse wurden durch Benmouna reproduziert, welcher MUNIX mit der adapted multiple point stimulation MUNE-Methode verglich (Benmouna et al. 2017). Eine schwache Korrelation zwischen MUNIX und MUNE des unseparierten Kollektivs (ALS-Patienten und gesunde Probanden) konnte durch Stein sowohl im ADM als auch im TRA detektiert werden (Stein et al. 2016). In einer anderen Studie konnte keine Korrelation zwischen MUNIX und MUNE gefunden werden, weder innerhalb der Probandengruppe noch bei Vergleich der Werte von 13 ALS-Patienten (Furtula et al. 2012).

Dies lässt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbaren, die Hinweise darauf geben, dass MUNIX durch weitere Faktoren als nur die Anzahl der Motoneuronen eines Muskels beeinflusst wird. Als weitere Einflussfaktoren wurden Reinnervationsprozesse (Furtula et al. 2012) diskutiert. Außerdem postulierte Li mit Hilfe einer Computersimulation, dass das mathematische Modell, auf welchem MUNIX basiert, bei erniedrigten CMAPs nicht funktionieren könnte (Li et al. 2015). Noch weiter gehen Bostock et al. (Bostock et al.), indem sie zu zeigen versuchen, dass MUNIX gegenüber alleiniger Messung der CMAP-Amplituden kaum einen Vorteil aufweist. In ihrer theoretischen Analyse kommen sie zu dem Schluss, dass MUNIX-Werte fast ausschließlich von der CMAP-Amplitude, und kaum von der Amplitude des SIP abhängig sind. Zudem seien MUNIX-Werte besonders bei kleinen motorischen Einheiten verfälscht, da es zu einer Überlagerung der Potentiale motorischer Einheiten kommt. Der Erfinder der MUNIX-Methode versucht dies argumentativ zu widerlegen, gibt aber keine eigenen Daten dazu, sondern weist auf die gute Anwendbarkeit von MUNIX bei ALS hin, da hier durch kollaterale Aussprossung große motorische Einheiten aufzufinden seien (Nandedkar et al. 2019). Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen die Postulate von Bostock et al.

Drey folgerte aus den erniedrigten MUNIX-Werten, die er bei sarkopenen Patienten fand, einen Verlust von Motoneuronen (Drey et al. 2013). Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese Folgerung keineswegs zwingend ist, da MUNIX auch laut den vorliegenden Ergebnissen nicht die genaue Anzahl der Motoneuronen eines Muskels widerspiegelt. Vielmehr wird MUNIX stark durch weitere Faktoren, zu denen vor allem auch die myogene Muskelatrophie zählt, beeinflusst.

Man sollte die Anwendung von MUNIX daher einschränken. Als Diagnostikum ist die Methode nicht geeignet, da sie nicht in der Lage ist, eine neurogene von einer myopathischen Muskelschwäche zu unterscheiden. Unsere Ergebnisse wollen nicht die Anwendung von MUNIX in der Überwachung des Fortschreitens einer ALS-Erkrankung (Furtula et al. 2012) in Frage stellen. Der Einsatz in diesem Bereich ist zur Beschreibung des Verlusts motorischer Einheiten bei ALS gerechtfertigt. Jedoch sollte vom Nutzen in diesem Fall nicht auf diagnostische Präzision geschlossen werden.

## 5 Zusammenfassung

MUNIX ist eine neurophysiologische Untersuchungsmethode, um die Anzahl funktionsfähiger motorischer Einheiten abzuschätzen. Es wird angewendet, um den Verlust der Motoneuronen bei Patienten mit einer Amyotrophen Lateralsklerose zu überwachen. Da unklar ist, ob verringerte MUNIX-Werte spezifisch einen Verlust von Motoneuronen anzeigen, wurde MUNIX bei Patienten mit einer Myopathie in der vorliegenden Arbeit untersucht. Hierfür wurde MUNIX prospektiv an 20 Patienten mit einer Myopathie und einer Kontrollgruppe von 20 Gesunden sowohl in beiden Mm. adductores digiti minimi als auch in beiden Mm. trapezii durchgeführt. Bei den Muskelerkrankten waren die MUNIX-Werte und die Amplituden der muskulären Summenaktionspotenziale signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U Test,  $p < 0,01$ ). Die Ergebnisse zeigen, dass erniedrigte MUNIX-Werte nicht nur durch den Verlust motorischer Einheiten verursacht werden. So konnten auch erniedrigte MUNIX-Werte bei Patienten mit einer normalen Anzahl an Motoneuronen detektiert werden, wobei die motorischen Einheiten kleiner sind als bei Gesunden. Unsere Ergebnisse wollen nicht den Nutzen von MUNIX zur Überwachung des Motoneuronverlustes bei ALS-Erkrankten in Frage stellen. Jedoch zeigen sie, dass MUNIX als Diagnostikum etwa zur Differenzierung zwischen neurogener und myogener Muskelschwäche ungeeignet ist.

## 6 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Skizze motorischer Einheit .....	9
<b>Abbildung 2:</b> Altersabhängigkeit von MUNIX des ADM.....	16
<b>Abbildung 3:</b> MUNIX-Werte des ADM .....	17
<b>Abbildung 4:</b> CMAP-Amplitude des ADM.....	18
<b>Abbildung 5:</b> MUSIX des ADM.....	19
<b>Abbildung 6:</b> Altersabhängigkeit von MUNIX des TRA.....	20
<b>Abbildung 7:</b> MUNIX-Werte des TRA .....	21
<b>Abbildung 8:</b> CMAP-Amplitude des TRA .....	22
<b>Abbildung 9:</b> MUSIX-Werte des TRA .....	23

## 7 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Kraftmessung .....	12
<b>Tabelle 2:</b> Liste der Patienten mit einer Myopathie und deren CMAP-Amplituden.....	14
<b>Tabelle 3:</b> Eigene Ergebnisse im Vergleich zu publizierten .....	24

## 8 Abkürzungen

ADM	Musculus abductor digiti minimi
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
CMAP	engl. Compound muscle action potential, Muskel-Summenaktionspotential
MU	engl. motor unit, Motorische Einheit
MUNE	engl. motor unit number estimation
MUNIX	engl. motor unit number index
MUSIX	engl. motor unit size index
SD	engl. standard deviation, Standardabweichung
SIP	engl. surface interference pattern, Oberflächeninterferenzmuster
SMUP	engl. single motor unit potential, Einzelpotential der motorischen Einheit
TRA	Musculus trapezius

## 9 Literaturverzeichnis

Ahn, Suk-Won; Kim, Su-Hyun; Kim, Jee-Eun; Kim, Sung-Min; Kim, Seung Hyun; Park, Kyung Seok et al. (2010): Reproducibility of the motor unit number index (MUNIX) in normal controls and amyotrophic lateral sclerosis patients. In: *Muscle & nerve* 42 (5), S. 808–813. DOI: 10.1002/mus.21765.

Benmouna, Karim; Milants, Christophe; Wang, François Charles (2017): Correlations between MUNIX and adapted multiple point stimulation MUNE methods. In: *Clinical*

*neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 129 (2), S. 341–344. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.11.012.

Boekestein, Werner A.; Schelhaas, Helenius J.; van Putten, Michel J. A. M.; Stegeman, Dick F.; Zwarts, Machiel J.; van Dijk, Johannes P. (2012): Motor unit number index (MUNIX) versus motor unit number estimation (MUNE): a direct comparison in a longitudinal study of ALS patients. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 123 (8), S. 1644–1649. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.004.

Bostock, H.; Jacobsen, A. B.; Tankisi, H.: Motor unit number index and compound muscle action potential amplitude. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 130 (9), S. 1734–1740.

Bromberg, Mark B.; Brownell, Alexander A. (2008): Motor unit number estimation in the assessment of performance and function in motor neuron disease. In: *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 19 (3), 509-32, ix. DOI: 10.1016/j.pmr.2008.02.006.

Drey, M.; Grösch, C.; Neuwirth, C.; Bauer, J. M.; Sieber, C. C. (2013): The Motor Unit Number Index (MUNIX) in sarcopenic patients. In: *Experimental gerontology* 48 (4), S. 381–384. DOI: 10.1016/j.exger.2013.01.011.

Escorcio-Bezerra, Marcio Luiz; Abrahao, Agessandro; Castro, Isac de; Chieia, Marco Antonio Troccoli; Azevedo, Lyamara Apostolico de; Pinheiro, Denise Spinola et al. (2016): MUNIX: Reproducibility and clinical correlations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 127 (9), S. 2979–2984. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.011.

Furtula, Jasna; Johnsen, Birger; Christensen, Peter Broegger; Pugdahl, Kirsten; Bisgaard, Carsten; Christensen, Mette-Kirstine et al. (2012): MUNIX and incremental stimulation MUNE in ALS patients and control subjects. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124 (3), S. 610–618. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.08.023.

Gawel, Malgorzata; Kostera-Pruszczyk, Anna (2014): Effect of age and gender on the number of motor units in healthy subjects estimated by the multipoint incremental MUNE

- method. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 31, 2014 (3), S. 272–278.
- Li, Xiaoyan; Nandedkar, Sanjeev D.; Zhou, Ping (2015): Modified motor unit number index. A simulation study of the first dorsal interosseous muscle. In: *Medical engineering & physics* 38 (2), S. 115–120. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.11.002.
- Mattle, Heinrich; Mumenthaler, Marco (Hg.) (2013): *Neurologie*. 13. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.
- McComas, A. J.; Fawcett; Campbell; Sica (1971): Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (34), S. 121–131.
- Nandedkar, Sanjeev D.; Barkhaus, Paul E.; Stalberg, Erik V. (2010): Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. In: *Muscle & nerve* 42 (5), S. 798–807. DOI: 10.1002/mus.21824.
- Nandedkar, Sanjeev D.; Barkhaus, Paul E.; Stalberg, Erik V. (2011): Reproducibility of MUNIX in patients with amyotrophic lateral sclerosis. In: *Muscle & nerve* 44 (6), S. 919–922. DOI: 10.1002/mus.22204.
- Nandedkar, Sanjeev D.; Barkhaus, Paul E.; Stålberg, Erik V. (2019): Motor unit number index (MUNIX) and compound muscle action potential amplitude. A reappraisal. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 130, 2019 (10), S. 2010–2011.
- Nandedkar, Sanjeev D.; Barkhaus, Paul E.; Stålberg, Erik V.; Neuwirth, Christoph; Weber, Markus (2018): Motor unit number index: Guidelines for recording signals and their analysis. In: *Muscle & nerve* 58 (3), S. 374–380. DOI: 10.1002/mus.26099.
- Nandedkar, Sanjeev D.; Nandedkar, Desh S.; Barkhaus, Paul E.; Stalberg, Erik V. (2004): Motor unit number index (MUNIX). In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 51, 2004 (12), S. 2209–2211.
- Neuwirth, Christoph; Barkhaus, Paul E.; Burkhardt, Christian; Castro, Jose; Czell, David; Carvalho, Mamede de et al. (2015): Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the Motor Unit Number Index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86 (11), S. 1172–1179. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310509.

- Neuwirth, Christoph; Barkhaus, Paul E.; Burkhardt, Christian; Castro, José; Czell, David; Carvalho, Mamede de et al. (2017): Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 128 (3), S. 495–500. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.026.
- Neuwirth, Christoph; Nandedkar, Sanjeev; Stalberg, Erik; Barkhaus, Paul E.; Carvalho, Mamede de; Furtula, Jasna et al. (2011): Motor Unit Number Index (MUNIX): a novel neurophysiological marker for neuromuscular disorders; test-retest reliability in healthy volunteers. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122 (9), S. 1867–1872. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.02.017.
- Neuwirth, Christoph; Nandedkar, Sanjeev; Stalberg, Erik; Weber, Markus (2010): Motor unit number index (MUNIX): a novel neurophysiological technique to follow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. In: *Muscle & nerve* 42 (3), S. 379–384. DOI: 10.1002/mus.21707.
- Querin, Giorgia; Lenglet, Timothée; Debs, Rabab; Stojkovic, Tanya; Behin, Anthony; Salachas, François et al. (2018): The motor unit number index (MUNIX) profile of patients with adult spinal muscular atrophy. In: *Clinical Neurophysiology* 129 (11), S. 2333–2340. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.08.025.
- Slawnych, M. P.; Laszlo, C. A.; Hershler, C. (1990): A review of techniques employed to estimate the number of motor units in a muscle. In: *Muscle & nerve* 13 (11), S. 1050–1064. DOI: 10.1002/mus.880131108.
- Stein, Franziska; Kobor, Ines; Bogdahn, Ulrich; Schulte-Mattler, Wilhelm J. (2016): Toward the validation of a new method (MUNIX) for motor unit number assessment. In: *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 27, S. 73–77. DOI: 10.1016/j.jelekin.2016.02.001.
- Zettl, Uwe K.; Sieb, Jörn Peter; Berlit, Peter; Berrouschot, Jörg; Bischoff, Christian; Bozkart, Bessime et al. (Hg.) (2019): Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen. State of the art 2019. Elsevier Urban & Fischer. 1. Auflage. München: Elsevier.

## **10 Danksagung**

Meinen herzlichsten Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Schulte-Mattler für die exzellente Betreuung, die konstruktive Kritik sowie für die wahrlich unermüdliche Geduld und Motivation. Die Zusammenarbeit war jedenfalls für mich eine Bereicherung.

Des Weiteren danke ich den Kolleginnen und Kollegen der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg, hier gilt mein Dank vor allem Herrn Prof. Dr. med. Schalke für die freundliche Zusammenarbeit bei der Rekrutierung der Patienten. Mein Dank gilt Frau Ines Kobar für die Einführung in die Thematik und dem Erlernen der Untersuchungstechnik. Mein Dank gilt auch den medizinisch-technischen Assistenten, hier vor allem Herrn Bernhard Grigo für deren tatkräftige Unterstützung vor allem beim Erlernen der elektrophysiologischen Untersuchungen. Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmern an dieser Studie.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch bei meiner Familie, meinen Freunden und Bekannten bedanken, die mich während meiner Berufsausbildung und auch bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Wiederholt möchte ich meinen Eltern für die Liebe und Unterstützung danken, die mir bei der Erstellung dieser Doktorarbeit als immer neu werdende Motivation gedient haben.



