

Computeranalyse des Intervallmusters einzelner motorischer Einheiten bei Gesunden und Patienten mit supraspinalen motorischen Störungen

H.-J. FREUND und C. W. WITA

Neurologische Univ.-Klinik mit Abteilung für Neurophysiologie
der Universität Freiburg i. Br.

Eingegangen am 30. August 1970

Computer Analysis of Interval Statistics of Single Motor Units in Normals and Patients with Supraspinal Motor Lesions

Summary. Single motor units were recorded during stationary voluntary innervation by stainless steel microelectrodes from the hand muscles of 20 normal subjects and 30 patients with different lesions of the motor system. The spikes were fed into an interface and the interspike intervals stored on the disk of an IBM-1130 computer. Interval statistics were calculated and the subsequent histograms were displayed on a storage-oscilloscope or plotter; the profile of the spike train was displayed by the frequency-histogram, the interval distribution by the first, second, and third order interval histograms, and the serial dependence among intervals by the joint-interval-histogram.

Normal subjects showed relatively homogeneous features in all histograms. Their characteristics are displayed in Figs. 2–4.

The histograms from patients with pyramidal, cerebellar and anterior horn lesions, with Parkinson's disease or polyneuropathy could be easily distinguished from normal subjects. These different patterns were also recorded from cases with slight disorders without manifest motor defects. The common disturbance in motor diseases was the inability of the motoneuron to produce constant intervals. The changes in the interval sequence were often different in patients with lesions of various parts of the motor subsystems: pyramidal, extrapyramidal or cerebellar.

The *joint-interval-histogram* displays the most characteristic disturbances of motoneuronal discharge patterns in diseases of the motor systems, which can be recognized easily.

The possible usefulness of specific histogram patterns for the diagnosis of various diseases of the sensori-motor system has to be investigated for larger populations.

Key-Words: Motor Units — Stationary Innervation — Interval-statistics — Histogram Changes — Motor Lesions — Supraspinal Disturbances.

Zusammenfassung. 1. Bei 20 Normalpersonen und 30 Patienten mit verschiedenen motorischen Störungen wurden bei stationärer Willkürinnervation einzelne motorische Einheiten mit Stahlmikroelektroden aus den kleinen Handmuskeln abgeleitet. Die

Aktionspotentiale wurden einer IBM-1130-Rechenanlage über ein Interface zugeführt und auf deren Magnetplatte gespeichert.

2. Die *Intervallstatistik* wurde berechnet und zusammen mit dem Entladungsverlauf in wenigen, übersichtlichen Histogrammen auf einem Speicheroscillographen oder Plotter ausgegeben. Das Entladungsprofil wird durch das *Frequenzhistogramm* dargestellt, die Häufigkeitsverteilung der Intervalle durch die *Intervallhistogramme 1.–3. Ordnung* und Abhängigkeiten in der Reihenfolge der Intervalle durch das *Verbundintervall-Histogramm* (joint-interval-histogram).

3. Diese Histogramme sehen bei *Gesunden* fast gleich aus. Der Entladungsverlauf ist gleichmäßig, die Intervallhistogramme haben eine fast symmetrische, geringe Streuung um den Mittelwert, und benachbarte Intervalle sind etwa gleich lang.

4. Bei *Patienten* mit supraspinalen motorischen Störungen, Vorderhornerkrankungen oder Polyneuropathien finden sich immer motorische Einheiten mit deutlichen Abweichungen vom normalen Histogramm. Auch bei latenten oder klinisch noch nicht nachweisbaren Symptomen können sich bereits Veränderungen der Intervallstreuung und Intervallfolge zeigen. Gemeinsam ist allen motorischen Störungen die *fehlende Intervallkonstanz bei stationärer Innervation*.

5. Patienten mit Läsionen gleicher motorischer Systeme (pyramidal, extrapyramidal, cerebellare) zeigen häufig ähnliche Histogrammveränderungen, so daß sich die entsprechenden Histogramme unterscheiden lassen.

6. Im *Verbundintervallhistogramm* sind diese Unterschiede am besten zu sehen und heben sich auf den ersten Blick von dem konzentrischen Muster *Gesunder* ab.

7. Die Frage der Spezifität und der differential-diagnostischen Verwertbarkeit dieser Histogrammveränderungen kann wegen der zu geringen Patientenzahl in den einzelnen Gruppen noch nicht beantwortet werden und bleibt einer späteren Mitteilung vorbehalten.

Schlüsselwörter: Motorische Einheiten — Intervallanalyse — Stationäre Willkürinnervation — Histogrammveränderungen bei supraspinalen motorischen Störungen.

Einleitung

Die elektromyographische Diagnostik von Erkrankungen des peripheren motorischen Neurons und des Muskels stützt sich weitgehend auf die Analogparameter (Amplitude, Dauer, Phasenzahl) der Aktionspotentiale motorischer Einheiten und auf Frequenz und Interferenz des Entladungsmusters. Letztere können quantitativ gemessen werden und damit zur Differentialdiagnose Neuropathie-Myopathie beitragen [8]. Durch Kombination von EMG-Ableitungen mit mechanischen Registrierungen können bei Spastik und Rigor typische Veränderungen nachgewiesen werden [1, 2]. Einen wesentlichen Beitrag zur Diagnostik supraspinaler motorischer Störungen konnte das EMG bisher aber noch nicht leisten.

Bei der Suche nach solchen Möglichkeiten bietet sich eine eingehendere Analyse des Entladungsverhaltens einzelner motorischer Einheiten an [4,5,9], wie sie durch den Einsatz von Rechenanlagen ohne größeren Zeitaufwand möglich geworden ist. Es ist zu erwarten, daß die meisten Erkrankungen der Motorik zu Störungen des Entladungsverhaltens der Vorderhornzelle führen. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, daß

die für eine normale Willkürinnervation notwendige Impulsentstehung am Motoneuron durch ein komplexes Zusammenspiel von erregenden und hemmenden synaptischen Potentialen zustande kommt. Erkrankungen der segmentalen Afferenz werden daher ebenso wie Störungen der supraspinalen motorischen Zentren oder Bahnen zu Verschiebungen der synaptischen Interaktion und somit des Entladungsverhaltens führen.

Wir haben anhand dieser Hypothese einzelne motorische Einheiten von Normalpersonen und Patienten mit verschiedenen, insbesondere supraspinal motorischen Störungen mit Mikroelektroden abgeleitet. Um die in der Neurophysiologie häufig angewandten statistischen Analysen der Intervallverteilung stationärer Prozesse anwenden zu können, beschränkt sich diese Untersuchung auf stationäre Willkürinnervation. Die Ergebnisse lassen sich in wenigen Histogrammen übersichtlich darstellen und geben einen raschen Überblick über die wesentlichen Eigenschaften des Intervallgefüges. Es zeigt sich, daß zwischen dem Entladungsmuster Gesunder und von Patienten mit motorischen Störungen deutliche Unterschiede bestehen.

Methodik

Die meisten Ableitungen wurden aus dem M. inteross. dors. I der rechten oder linken Hand vorgenommen. Die Patienten saßen auf einem bequemen Untersuchungsstuhl, den Arm locker nach vorn auf eine Auflage gelegt. Zwischen den Grundgliedern von Daumen und Zeigefinger wurde eine Druckdose so gehalten, daß der Daumen dem Druckaufnehmer anlag. Über einen Spulenstrom konnte der Druckdose über ein hydraulisches System ein zwischen 0 und 500 p regelbarer Druck vorgegeben werden. Die Patienten bekamen die Aufgaben, das Anzeigegerät für 30, 60 oder 120 sec auf einer bestimmten Zeigerstellung zu halten, die 100, 200 oder 300 p entsprach. Der Abstand der druckgebenden Flächen von Daumen und Zeigefinger betrug 4 cm und entspricht einer mittleren Vordehnung des Muskels.

Die *Ableitung* erfolgte mit Stahlmikroelektroden, die in NaNO₂ elektrolytisch zugespitzt und mit Insl-X-Lack isoliert waren. Der Wechselspannungswiderstand betrug bei 182 Hz 1—5 MΩ. Mit einer feinen Injektionskanüle wurde ein kleines Loch in die Haut gestochen, durch das die an einem Mikroelektrodenhalter befestigte, in Formalin sterilisierte Elektrode in den Muskel eingestochen wurde (jede Elektrode wurde nur einmal benutzt). Die Potentiale wurden über einen Differentialverstärker (Fa. Tönnies) einem 4fach-Oscillographen zugeführt und von dort auf einem Magnetbandspeicher (MAS 24, Telefunken) überspielt. Gleichzeitig wurden die Potentiale zur optischen Kontrolle mit einer an den Oscillographen adaptierten Kamera (Recordine, Fa. Tönnies) gefilmt.

Zur *Intervallanalyse* wurden die Potentiale vom Magnetbandspeicher über einen Speicheroscillographen (Tektronix 564) einem Interface (Fa. WDV, München) mit digitalen Triggereingängen zugeführt. Jedes Muskelpotential löste einen Einzelkipp auf dem Oscillographen aus; die Kippgeschwindigkeit betrug 0,5—1 msec/cm. Der Triggerimpuls wurde auf einem 2. Kanal dargestellt und der Triggerlevel so eingestellt, daß eine exakte 1:1-Zuordnung gewährleistet war. Die Zeiten zwischen

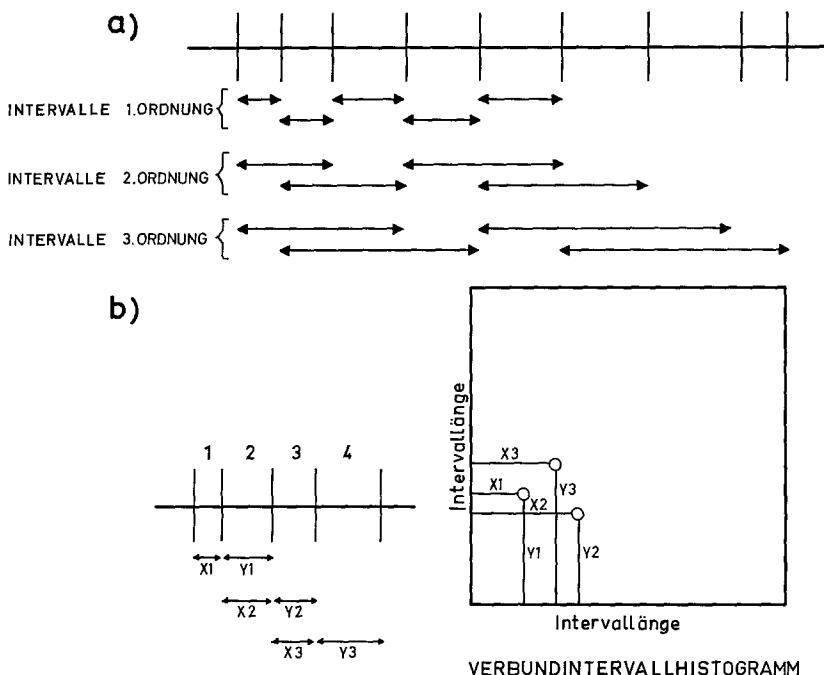


Abb. 1a und b. Erläuterungen zur Bildung der Intervalhistogramme. a Das Intervallhistogramm 1. Ordnung wird aus einzelnen Intervallen zwischen benachbarten Spikes und das Intervallhistogramm 2. und 3. Ordnung aus der Summe von 2 bzw. 3 benachbarten Intervallen gebildet; b Im Verbundintervalhistogramm wird die Intervalllänge von zwei aufeinanderfolgenden Intervallen mit jeweils 1 Punkt dargestellt. Das Intervall 1 erhält dabei den Wert x_1 , das Intervall 2 den Wert y_1 . Der erste Punkt wird mit diesen Koordinatenwerten abgebildet und derselbe Vorgang wiederholt sich ab Intervall 2, 3 usw. Außer dem ersten und letzten wird jedes Intervall zweimal abgebildet und zwar je einmal als x - und y -Wert

den Triggerimpulsen wurden gemessen und auf der Speicherplatte einer IBM-1130-Rechenanlage gespeichert. Eine bei Aufnahmebeginn auf 0 gesetzte Quarzuhr lief dabei in 1 msec Schritten bis zum Aufnahmende. Bei jedem Triggerimpuls wurde die entsprechende Zeit in einem 16-bit-Wort festgehalten. Jede Aufnahme wurde vom Aufnahmeprogramm mit entsprechenden Kennworten, die Personalien, Patientengruppe und Ableitebedingungen enthalten, auf der Platte gespeichert. Vom Auswerteprogramm wurden unter diesen Kennworten aus den entsprechenden Datenblöcken in jeder Verarbeitungsstufe 300 Intervalle von der Platte gelesen und der Verarbeitung zugeführt. Folgende Histogramme wurden berechnet und über einen Schalter wählbar entweder auf einem Speicheroscilloskop (Tektronix 604) oder auf einem Plotter (Kontron) dargestellt: Frequenzfolgehistogramm, Intervallhistogramm 1.-3. Ordnung und Verbundintervalhistogramm (joint-interval-histogram). Das *Frequenzfolgehistogramm* (FH) gibt einen Überblick über das Entladungsprofil. Die Kehrwerte der Intervalle zwischen benachbarten Aktionspotentialen sind auf der Ordinate als Frequenz (Hz) und die Länge der Intervalle auf der

Abszisse als Zeit aufgetragen. Im *Intervallhistogramm* (IH) wird die Häufigkeitsverteilung der Intervalle dargestellt. Zur besseren Anschaulichkeit werden hierbei die Intervalle in 10- oder 5 msec-Klassen eingeteilt und summiert. Die relative Häufigkeit der in jeder Intervallklasse vorkommenden Intervalle wird berechnet und auf der Ordinate in Prozent angegeben. Die Bildung der IH 1.—3. Ordnung ist in Abb. 1a schematisch dargestellt. Zum besseren Vergleich der Form und des Verteilungstypes werden die IH der verschiedenen Ordnungen auf einen gemeinsamen Wert normiert: der Mittelwert der Verteilung ist immer $\frac{1}{3}$ der Abszisse; die Ordinatenwerte werden mit dem gleichen Faktor verrechnet.

Die Bildung des *Verbundintervallhistogramms* (VIH) ist in Abb. 1b erläutert. Die Länge benachbarter Intervalle wird jeweils in einem Punkt abgebildet, wobei das Intervall zwischen Spike n und $n + 1$ den x -Wert (Abszisse) und das Intervall zwischen Spike $n + 1$ und $n + 2$ den y -Wert (Ordinate) des Punktes bestimmt. Das gleiche wird danach vom Spike $n + 1$, $n + 2$ usw. für die ganze Intervallfolge wiederholt, bis sämtliche Intervallpaare als Punkt dargestellt sind. Dieses Histogramm gibt einen Überblick über die zeitliche Reihenfolge und über die Zufälligkeit oder Abhängigkeit der Längenbeziehung benachbarter Intervalle.

Numerisch wurden u.a. folgende Werte ausgegeben: durchschnittliche Entladungsfrequenz; Mittelwert, mittlerer Wert und häufigster Wert der Intervallverteilungen sowie deren Standardabweichungen. Bei linearen Trends oder Trends höherer Ordnung konnten beliebig kurze Ausschnitte von der Platte gelesen werden.

Ergebnisse

I. Entladungsverlauf und Intervallverteilung bei Gesunden

In Abb. 2 ist das *Frequenzfolgehistogramm* (FH) (s. Methodik) eines Gesunden abgebildet. Das FH gibt einen wesentlich besseren Überblick über den Entladungsverlauf als die direkte Betrachtung von Filmaufnahmen von Aktionspotentialen. Auf der Ordinate ist die Entladungsfrequenz als Kehrwert der einzelnen Intervalle aufgetragen, auf der Abszisse die Zeit. Man erhält auf diese Weise eine rasche Übersicht über das gesamte *Entladungsprofil*. Da keine Mittelung oder Glättung vorgenommen wird, gibt dieses Histogramm zugleich Auskunft über die Reliabilität der Ableitung. Absichtlich in die Ableitung gebrachte Artefakte oder ein schlecht eingestellter Triggerlevel sind an typischen Veränderungen des Histogramms zu erkennen, die von pathologischen Verläufen leicht zu unterscheiden sind. Trends oder rhythmische Verläufe sind gut erkennbar. Der hier dargestellte gleichförmige Entladungsverlauf ist für das Entladungsverhalten Gesunder typisch. Größere Frequenzänderungen der stationären Willkürinnervation, die gelegentlich vorkommen, werden durch die damit verbundene Abweichung von der vorgeschriebenen Zeigerstellung rasch erkannt. In solchen Fällen wird die Ableitung abgebrochen.

Nach der Darstellung des Entladungsverlaufes werden die *Intervallhistogramme* (IH) (s. Methodik) ausgegeben. Diese zeigen die *Häufigkeitsverteilung* der Spikeintervalle, wobei die Intervalllänge auf der Ab-

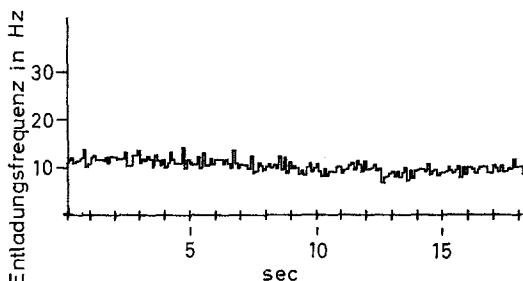


Abb. 2. *Frequenzfolgehistogramm* einer motorischen Einheit aus dem rechten M. inteross. dors. I eines Gesunden bei gleichmäßigem Druck von 100 p. Auf der Ordinate ist die Entladungsfrequenz/sec als Kehrwert der einzelnen Interspike-Intervalle aufgetragen, auf der Abszisse die Zeit in Sekunden. Ein Teilstreich = 1 sec. Diese Aufnahme ist typisch für das Entladungsprofil Gesunder und zeigt eine regelmäßige Folge der Aktionspotentiale

szisse und die relative Häufigkeit ihres Vorkommens auf der Ordinate aufgetragen wird. — Abb. 3 zeigt die Intervallhistogramme 1.—3. Ordnung der in Abb. 2 dargestellten motorischen Einheit eines Gesunden bei derselben Ableitebedingung. Im Intervallhistogramm 1. Ordnung (s. Abb. 1 a) werden einzelne Intervalle zwischen benachbarten Spikes, in dem 2. und 3. Ordnung die Intervallsummen von jeweils 3 bzw. 4 benachbarten Aktionspotentialen gemessen. So können verschiedene Gruppierungen erfaßt werden, z. B. Doppelentladungen in Form eines bimodalen Intervallhistogramms 1. Ordnung und unimodalen Intervallhistogramms 2. Ordnung. Bei Gesunden entspricht die Intervallverteilung weitgehend einer Normalverteilung mit geringer Streuung. Die Histogramme der verschiedenen Ordnungen sind formgleich; die Streuung nimmt bei den höheren Ordnungen erwartungsgemäß zu.

Eine weitere Analyse des Intervallgefüges erfolgt durch das *Verbund-intervallhistogramm* (joint-interval-histogram) (VIH) (Erläuterung des VIH s. Methodik und Abb. 1 b).

Im VIH wird die *Reihenfolge* benachbarter Intervalle dargestellt. — Abb. 4a zeigt das zu Abb. 2 und 3 gehörige VIH einer Normalperson [Ableitung aus dem rechten M. inteross. dors. I bei leichter Innervation (100 p)]. In Abb. 4b ist eine motorische Einheit einer anderen Normalperson bei stärkerer Innervation (200 p) und Ableitung aus dem M. inteross. dors. I dargestellt. Benachbarte Intervalle sind etwa gleich lang, haben deshalb gleiche Beträge auf der x- und y-Achse und streuen eng und zufällig um einen Mittelwert. Diese Konfiguration ist für Normalpersonen typisch, wobei nur die Punktdichte, d.h. die Streuung etwas variiert. Im allgemeinen ist die Streuung bei stärkerer Innervation geringer (vgl. Abb. 4a und b). Trends, die sich im VIH als längliche Profile

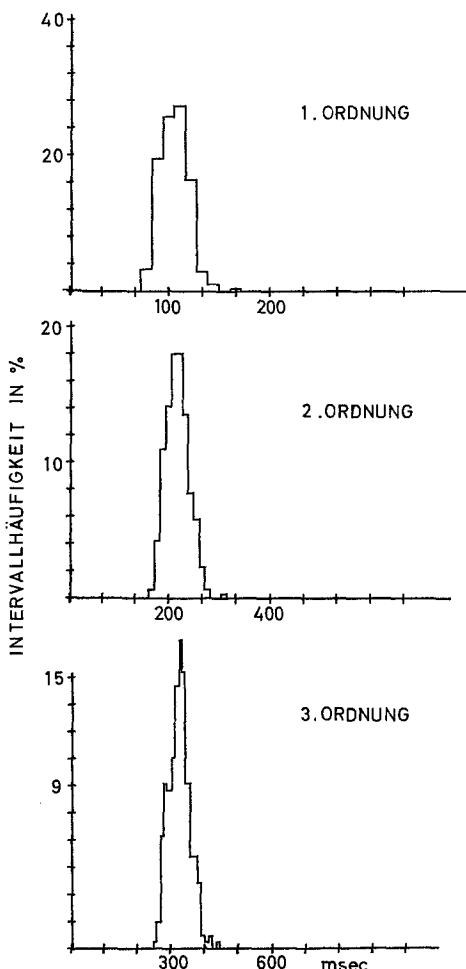


Abb.3. Intervallhistogramme 1.—3. Ordnung bei einem Gesunden (gleiche Ableitung wie in Abb.2). Die IH 1.—3. Ordnung sind ebenso wie in den folgenden Abbildungen von oben nach unten aufgetragen. Auf der Abszisse ist die Länge der Intervalle in msec, auf der Ordinate ihre relative Häufigkeit in Prozent angegeben. Die Intervalle werden jeweils in 10 msec Zeitabschnitte summiert, so daß sich die relative Häufigkeit aus der Zahl der in jedem 10 msec-Abschnitt auf der Zeitskala vorkommenden Intervalle errechnet. Zum Beispiel sind im IH 1. Ordnung 28% aller Intervalle 100—110 msec lang. Zur Bildung der IH verschiedener Ordnungen (s. Abb.1a). Da der Formvergleich die wesentliche Information gibt und Modal-, Median- und Mittelwert numerisch ausgegeben wurden, sind die Histogramme der verschiedenen Ordnungen so normiert, daß der Mittelwert der Verteilung auf $\frac{1}{3}$ der Abszissenlänge fällt. Die Ordinatenwerte werden um denselben Faktor gedehnt, so daß die Ordinaten ebenso wie die Abszissen für die verschiedenen Ordnungen verschieden sind. Alle Histogramme haben ähnliche Formen: sie sind unimodal, relativ symmetrisch und haben eine geringe Streuung um den Modalwert. Diese Konfiguration ist typisch für die IH Gesunder

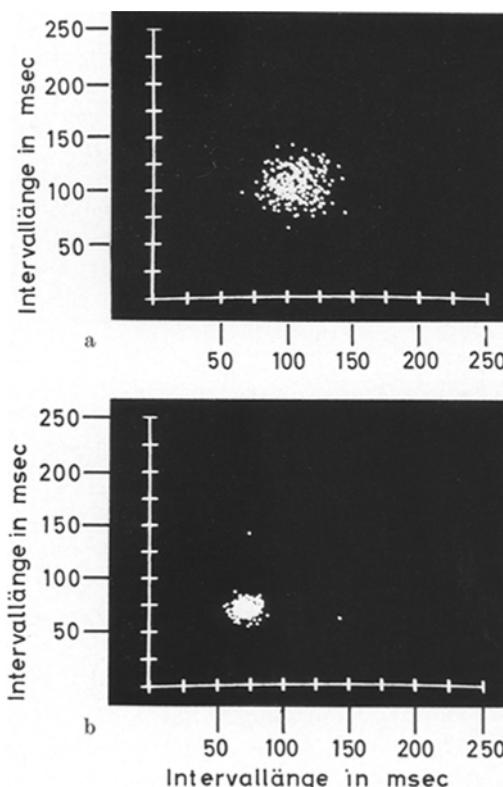


Abb. 4a und b. Verbundintervallhistogramm (joint-interval-histogram) (VIH) zweier Gesunder (in a gleiche Ableitung wie in den vorherigen Abb. 2 und 3) und einer anderen Normalperson bei Ableitung aus demselben Muskel der rechten Hand bei einem Druck von 200 p. Zur Bildung des VIH s. Abb. 1 b und Methodik. Ordinate und Abszisse geben die Intervalllänge in msec an. Ein Teilstreich entspricht jeweils 25 msec. Jeder Punkt gibt mit seinem Abszissenwert die Länge eines Intervalls und mit seinem Ordinatenwert die Länge des nächsten Intervalls an. Dadurch wird die zeitliche Beziehung zwischen jeweils zwei benachbarten Intervallen sichtbar. Da derselbe Vorgang für alle Intervalle wiederholt wird, gibt das VIH einen guten Überblick über die Reihenfolge der Intervalle. Bei Gesunden sind benachbarte Intervalle etwa gleich lang. Die leichten Variationen sind zufällig. Dadurch entsteht eine konzentrische Punkteschar, deren Streuung geringe interindividuelle Unterschiede hat. a und b zeigt diese Unterschiede an 2 Normalpersonen. Das typische konzentrische Muster ist in beiden Fällen wie bislang bei allen Gesunden gleich

abbilden, waren bei Normalpersonen bei Entladungsfrequenzen unterhalb 20/sec nicht zu beobachten.

Anhand der gezeigten Histogramme ist das Entladungsverhalten Gesunder bei stationärer Willkürinnervation durch sehr regelmäßige

Intervalle mit nur geringer Streuung um eine mittlere Intervalllänge charakterisiert. Diese Aussage stützt sich auf die Untersuchung von 20 Normalpersonen sowie auf den Vergleich verschiedener Innervationszustände. Die Veränderung der Entladungsfrequenz von 5 auf 10, 15 oder 20/sec läßt die *Form* der bislang beschriebenen Histogramme unverändert. Die Streuung wird bei schwacher Innervation größer. Bei Ableitung mehrerer Einheiten aus demselben Muskel fanden sich keine wesentlichen Unterschiede. Andere Handmuskeln haben ebenfalls gleiche Histogramme, für weitere Muskelgruppen stehen Untersuchungen z.Z. noch aus. Zwischen linker und rechter Hand fanden sich keine Unterschiede.

II. Entladungsverlauf und Intervallverteilung bei Patienten mit motorischen Störungen

Die folgenden Histogramme sind von Patienten mit verschiedenen supraspinalen motorischen Störungen. Sie sollen an Einzelbeispielen zeigen, daß sich in diesen Fällen gegenüber Gesunden deutliche Veränderungen im Intervallgefüge finden. Eine Differenzierung zwischen verschiedenen motorischen Störungen wird in dieser Mitteilung noch nicht angestrebt, weil die entsprechenden Patientengruppen noch zu klein sind.

Abb.5 zeigt Frequenzfolgehistogramm, Intervallhistogramm 1. bis 3. Ordnung und Verbundintervallhistogramm eines Patienten mit einer leichten linksseitigen *Pyramidenbahnsymptomatik* (latente spastische Parese des linken Armes). Ableitemuskel war der linke M. inteross. dors. I. Im Vergleich zu den in Abb.2—4 gezeigten Histogrammen Gesunder fällt eine deutliche Änderung des Entladungsmusters, der Intervallverteilung und der Intervallfolge auf. Das FH zeigt eine sehr unregelmäßige Entladungsfolge mit häufigem, raschem Wechsel zwischen kurzen und langen Intervallen. Im Verbundintervallhistogramm sieht man die entsprechende Konfiguration: auf lange Intervalle folgen häufig kurze und auf kurze lange Intervalle neben einer relativ kleinen Gruppe von benachbarten Intervallen gleicher Länge. Das Intervallhistogramm 1. Ordnung zeigt eine sehr breite Intervallstreuung ohne klaren Gipfel; die Verteilung ist rechtsschief. Im Gegensatz dazu zeigt das IH 2. Ordnung einen gut ausgebildeten Gipfel und die Streuung ist nur in dem Bereich längerer Intervalle leicht vergrößert; demnach ist der Abstand zwischen jeweils 3 Aktionspotentialen im Vergleich zum Abstand zwischen benachbarten Spikes bemerkenswert konstant. Das IH 3. Ordnung spiegelt die daraus zu erwartende Intervallverteilung zwischen jeweils 4 Spikes wieder. Längliche Konfigurationen dieses Winkels im VIH fanden sich bei den meisten Pyramidenbahnstörungen. Wie bei anderen Läsionen des motorischen Systems zeigten nicht alle Einheiten

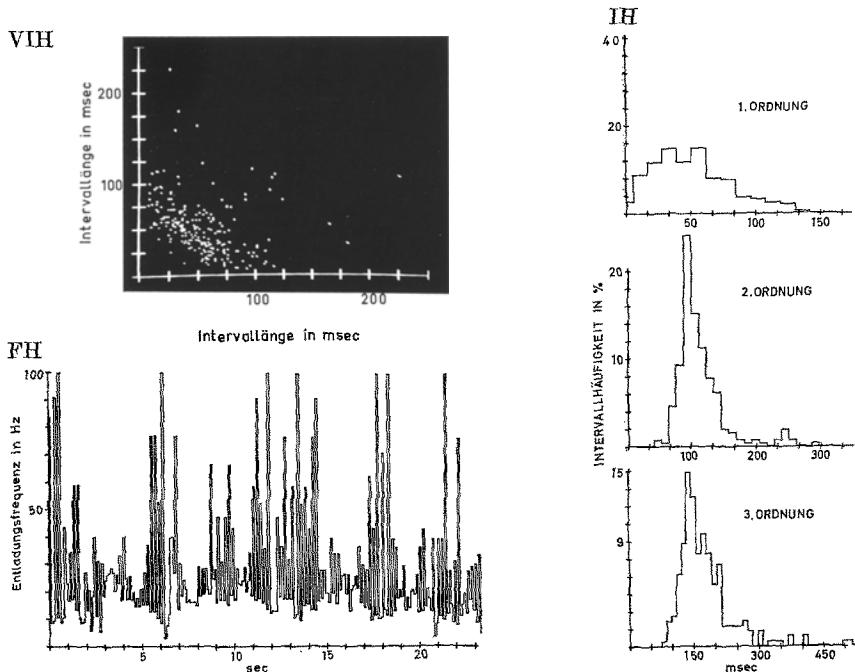


Abb. 5. Frequenzhistogramm (FH), Intervallhistogramme (IH) und Verbundintervallhistogramm (VIH) bei einer latenten spastischen Parese des linken Armes (Angiom der rechten Großhirnhemisphäre). Ableitung aus dem linken M. inteross. dors. I. Der Entladungsverlauf ist unregelmäßig, die IH, besonders der 1. Ordnung, sind verbreitert, abgeflacht und rechtsschief. Das VIH zeigt eine häufige Folge langer auf kurze und kurzer auf lange Intervalle. Nur wenige benachbarte Intervalle sind gleich lang. Die resultierende längliche Konfiguration fand sich bislang bei mehreren Patienten mit Pyramidenbahnläsionen

diese „typischen“ Veränderungen des Intervallmusters. Jedoch waren von den 4–5 Einheiten, die jeweils abgeleitet wurden, immer 1–2 mit solchen Veränderungen zu sehen.

Abb. 6 zeigt Frequenzfolgehistogramm, Intervallhistogramm und Verbundintervallhistogramm eines *Parkinson-Patienten* mit geringem, linksbetontem 4/sec-Tremor, leichtem Rigor und ausgeprägter Akinese. Pyramidenbahnzeichen fanden sich nicht. Abgeleitet wurde vom M. inteross. dors. I rechts. Der Entladungsverlauf ist unregelmäßig, das IH 1. Ordnung erheblich und das 2. Ordnung leicht verbreitert und abgeflacht, während das 3. Ordnung zwar schmal, aber zerklüftet ist. Das VIH zeigt, daß fast keine benachbarten Intervalle gleich lang sind. Ähnliche, fast dreiecksförmige Muster fanden sich noch bei weiteren Einheiten und ebenfalls bei anderen 6 Parkinson-Patienten. Die durch-

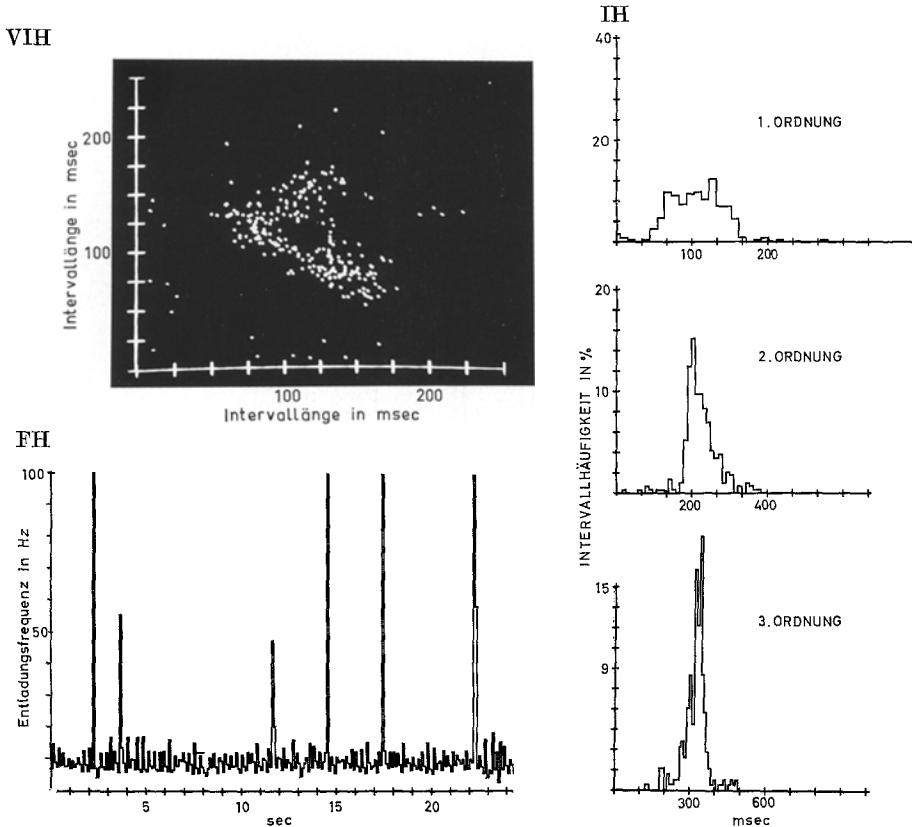


Abb. 6. Frequenzfolgehistogramm, Intervallhistogramme und Verbundintervallhistogramm eines Parkinson-Patienten. Ableitung aus dem rechten M. inteross. dors. I. Der Entladungsverlauf ist etwas unregelmäßig, das IH 1. Ordnung etwas abgeflacht und verbreitert, während das 2. Ordnung nur leicht rechtsschief und das 3. Ordnung etwas zerklüftet, aber schmal und fast symmetrisch ist. Das VIIH zeigt eine etwa dreieckige Figur. Hier finden sich fast keine benachbarten Intervalle gleicher Länge

schnittliche Entladungsfrequenz betrug 8/sec bei 100 μ Druck. Fast alle Einheiten von Parkinson-Patienten hatten eine Entladungsfrequenz, die bei leichter Innervation der Tremorfrequenz, und bei stärkerer Innervation gradzahligen Vielfachen entsprachen.

Abb. 7 zeigt Frequenzfolgehistogramm, Intervallhistogramme und Verbundintervallhistogramm einer Patientin mit einer leichten *Encephalomyelitis mit geringen Kleinhirnsymptomen der Arme*. An den Beinen bestand eine geringe Paraspastik und an den Armen leichte cerebellare Symptome. Sensibel fand sich an den Armen eine leichte Pallhypäesthesia.

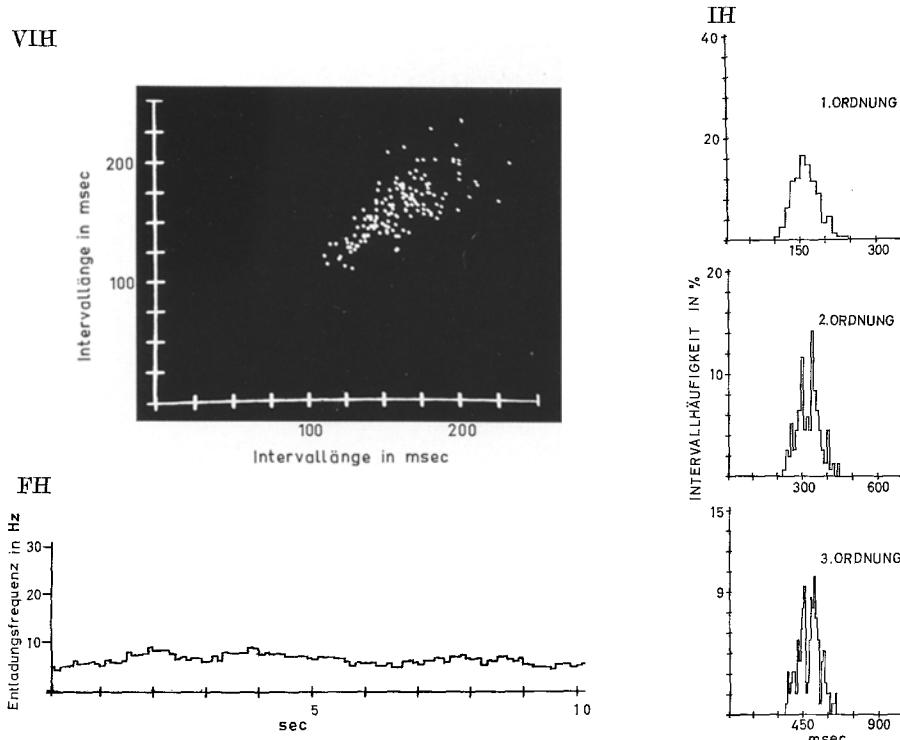


Abb. 7. Frequenzhistogramm, Intervallhistogramme und Verbundintervallhistogramm einer Patientin mit leichten cerebellaren Symptomen an den Armen. Der Entladungsverlauf ist gleichmäßig, die IH 2. und 3. Ordnung bimodal und zerklüftet bei unauffälligen IH 1. Ordnung. Im VIH sieht man eine längliche Figur im Winkel von etwa 45°. Diese entsteht dadurch, daß benachbarte Intervalle wesentlich geringere Abweichungen haben als weiter voneinander entfernte Intervalle. Dieser Befund wird durch langsame Änderungen der Entladungsfrequenz, die im FH zu sehen ist, erklärt

Der Entladungsverlauf ist unauffällig, die IH haben eine vergrößerte Streuung und sind in der 2. und 3. Ordnung leicht bimodal. Das VIH zeigt eine längliche Konfiguration im Winkel von etwa 45°. Das bedeutet, daß Intervalle annähernd gleicher Länge aufeinanderfolgen, daß aber die Intervalllänge insgesamt stärker variiert. Betrachtet man das FH daraufhin, erkennt man einen leicht wellenförmigen Entladungsverlauf, woraus sich die Zeitgleichheit benachbarter Intervalle erklärt.

In Abb. 8 sind Frequenzfolgehistogramm, Intervallhistogramme und Verbundintervallhistogramm einer schweren cerebellaren Schädigung bei einem Patienten mit Abtragung der rechten Kleinhirnhemisphäre zu sehen. Abgeleitet wurde aus dem rechten M. inteross. dors. I. In diesem

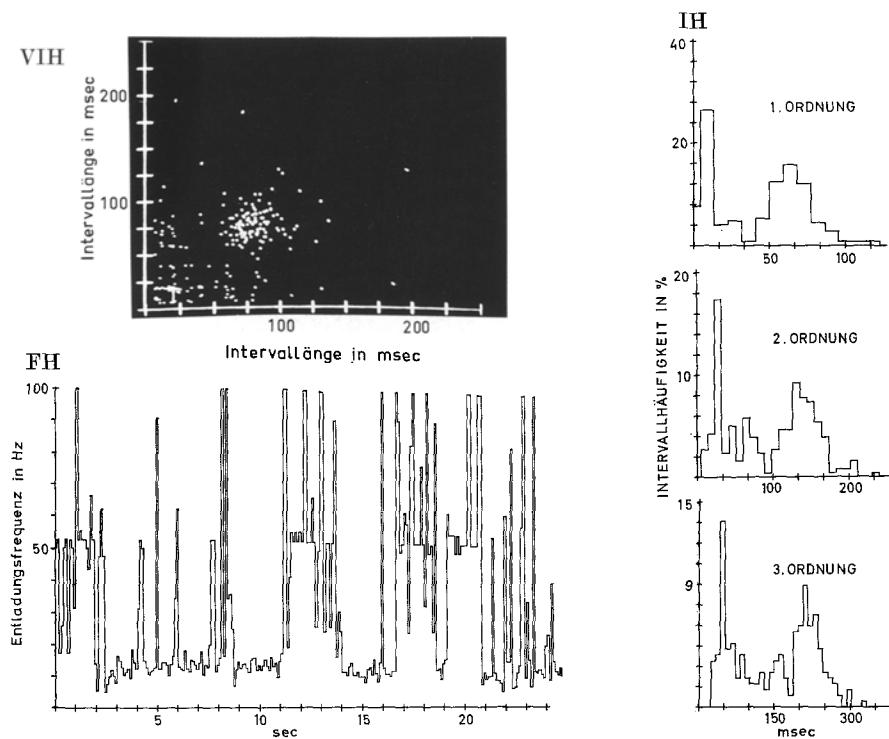


Abb. 8. *Frequenzfolgehistogramm, Intervallhistogramm und Verbundintervallhistogramm* bei einem Patienten mit einer schweren cerebellaren Läsion rechts. Ableitung aus dem rechten M. inteross. dors. I rechts. Der Entladungsverlauf ist sehr unregelmäßig, die IH bimodal, wobei das IH 2. und 3. Ordnung besonders stark verändert ist. Überraschend ist in diesem Fall die relativ regelmäßige Intervallfolge der meisten benachbarten Intervalle im VIH. Neben längeren kommen kurze Intervallfolgen vor, wobei eine scharfe Aussparung bestimmter Intervallängen auffällt

Fall ist die Variation der Intervalle erheblich größer, wobei bestimmte Intervallbereiche ausgespart sind. Diese Konfiguration bleibt bei verschiedenen Innervationszuständen erhalten, nur verschiebt sich der Bereich der häufigen und ausgesparten Intervalle. Auch hier gilt, daß benachbarte Intervalle meist gleich lang sind.

Anhand dieser Abbildungen ist zu erkennen, daß sich die für eine bestimmte Störung charakteristischen Veränderungen im *Verbundintervallhistogramm am deutlichsten zeigen* und bereits bei geringeren Läsionen gut erkennbar sind.

Auch bei *Vorderhornerkrankungen* und *Polyneuropathien* fanden sich ausgeprägte Veränderungen des Intervallgefüges. Die entsprechenden Histogramme unterscheiden sich bislang von denen der obengenannten

supraspinalen Störungen, jedoch läßt sich auch hier noch nicht sagen, ob sich daraus diagnostisch verwertbare Differenzierungen ergeben.

Einige Eigenschaften der Intervallhistogramme lassen sich numerisch beschreiben: von jeder Verteilung wird der Mittelwert mit Standardabweichung sowie der mittlere und der häufigste Wert berechnet. Aus diesen 3 Parametern lassen sich Quotienten berechnen. Diese haben bei Normalverteilungen den Wert 1, bei rechts- oder linksschiefen Verteilungen sind die Quotienten $>$ oder < 1 . Weiterhin lassen sich Quotienten für die entsprechenden Parameter der IH verschiedener Ordnung bilden, die eine weitere numerische Beschreibung ermöglichen. Diese Quotienten und die Standardabweichungen haben ebenfalls für Normalpersonen typische Werte und zeigen bei motorisch Kranken z.T. erhebliche Abweichungen. Eine Darstellung wird in einer späteren Mitteilung folgen.

Diskussion der Ergebnisse

Alle Patienten mit cerebralen motorischen Störungen zeigten Histogramme mit deutlichen Veränderungen des Intervallgefüges, die bei Gesunden nicht vorkamen. Daraus ergibt sich, daß auch supraspinale motorische Störungen, bei denen das periphere motorische Neuron intakt ist, zu veränderter Erregungsbildung an der motorischen Vorderhornzelle führen, offenbar als Folge einer gestörten synaptischen Interaktion. Dies eröffnet neue Möglichkeiten, solche zentral motorischen Störungen oberhalb des spinalen Vorderhorns, die sonst der EMG-Diagnostik nicht zugänglich sind, elektromyographisch durch Intervallanalyse zu erfassen. Da verschiedene efferente motorische Bahnen unterschiedliche Wirkungen auf die synaptische Interaktion am Motoneuron haben, ist zu erwarten, daß ihre Läsion verschiedene Störungen der Erregungsbildung und damit des Intervallgefüges bedingen. Allerdings ist die klinische Klassifizierung motorischer Störungen relativ grob und entspricht nicht der Vielzahl vorhandener motorischer Zentren und Bahnen. Deshalb ist mit gewissen Abweichungen innerhalb einzelner Patientengruppen zu rechnen, so daß evtl. zusätzliche Differenzierungen möglich sind.

Da unsere Patientengruppen noch zu klein sind, kann noch nichts darüber gesagt werden, inwieweit die verschiedenen Histogrammuster für die Erkrankung bestimmter motorischer Zentren oder Bahnen charakteristisch oder spezifisch sind. Bislang zeigten die einzelnen Gruppen mit jeweils nur wenigen Patienten ähnliche Histogramme. Insbesondere das Verbundintervallhistogramm läßt schon auf den ersten Blick charakteristische Muster erkennen. Wieweit sie syndromspezifisch für verschiedene motorische Systeme und somit differentialdiagnostisch verwertbar sind, wird in einer späteren Mitteilung zu beantworten sein.

Patienten mit nur leichter Erkrankung eines motorischen Systems, z.B. einer latenten spastischen Hemiparese (Abb.5) oder einer beginnenden amyotrophen Lateralsklerose zeigten bereits ausgeprägte Veränderungen des Intervallmusters. Der Patient mit der ALS hatte eine

leichte Pyramidenbahn- und Vorderhornschädigung an den Beinen und Fasciculieren am Stamm. Die Arme waren klinisch, elektrisch und elektromyographisch noch völlig unauffällig. Die Histogramme der aus dem rechten M. int. dors. I abgeleiteten Einheiten zeigten ein Muster, wie es in anderen Fällen mit Vorderhornerkrankungen zu sehen war. Anhand dieser Eindrücke ist wahrscheinlich die Ableitung nur weniger motorischer Einheiten notwendig, um ein typisches Histogramm zu erhalten. Wir haben bislang in den meisten Fällen 3–5 Einheiten abgeleitet und sahen bei Gesunden nur geringe Variationen, während die Histogramme motorisch Kranker unterschiedlich stark ausgeprägte Veränderungen aufwiesen. Bei Ableitung von 3–5 Einheiten zeigte bisher in jedem Fall mindestens 1 Einheit deutliche Veränderungen. Die einzelnen Motoneurone sind demnach z.T. ungleich von der jeweiligen Erkrankung betroffen. Bei Patienten mit Mischbildern, z.B. cerebellaren und pyramidalen Symptomen waren vielgestaltige Verbundintervallhistogramme zu sehen.

Charakteristisch für die stationäre Willkürinnervation Gesunder ist eine regelmäßige Entladungsfolge mit sehr konstanten Intervallen. Langsame Trends mit stetiger Veränderung der Intervalle, wie sie von Lippold [5] und Hagiwara [4] beschrieben wurden, sahen wir bei unseren kurzen Ableitzeiten bei Gesunden nicht.

Statistisch entspricht die Intervallverteilung bei Gesunden einem stationären stochastischen Punktprozeß, wie er von Evarts [3] auch für Pyramidenbahnneurone beschrieben wurde. Da die Reihenfolge der Intervalle nach dem VIH zufällig ist, handelt es sich außerdem um einen sog. Erneuerungsprozeß (renewal process). Offensichtlich können durch verschiedene supranuklear-motorische Störungen unterschiedliche Änderungen dieser statistischen Eigenschaften zustande kommen. Zum Beispiel konnte bei den cerebellären Erkrankungen die Intervallkonstanz noch über kurze Zeitschnitte erhalten werden, während bei pyramidalen Schädigungen benachbarte Intervalle sehr ungleich waren. Das VIH ist offensichtlich das empfindlichste und am besten differenzierende Analyseverfahren, um solche Veränderungen zu erfassen. Unterschiede zwischen verschiedenen motorischen Störungen sind hier am klarsten und am ehesten zu erkennen. Über die IH kann außer den beschriebenen Eigenschaften bislang nur gesagt werden, daß pyramidale Läsionen entsprechend den Veränderungen im VIH meist das IH 1. Ordnung stark, die höhere Ordnung gering oder gar nicht verändert, während bei cerebellären Läsionen die IH höherer Ordnung am schwersten gestört waren.

Über die Veränderungen bei Vorderhornerkrankungen, Polyneuropathien und Myopathien wird in einer weiteren Mitteilung berichtet.

Weitere Schritte der Analyse der Willkürinnervation werden die Korrelation des Entladungsverhaltens zweier motorischer Einheiten,

über die sich in der Literatur unterschiedliche Angaben finden [6, 7] und Untersuchungen des dynamischen Verhaltens einschließen.

Herrn Dr. M. Sauer und cand. med. Ch. Sprung danken wir für ihre Mitarbeit bei den Ableitungen, Herrn Ing. Kapp für die sorgfältige Planung der Meßapparatur und Herrn Dr. B. Fischer für die Unterstützung bei den Programmdispositionen.

Die Untersuchungen wurden durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* und den *Sonderforschungsbereich 70* (Hirnforschung und Sinnesphysiologie, Freiburg i.Br.) sowie durch die *Stiftung Volkswagenwerk* unterstützt.

Literatur

1. Esslen, E.: A propos de l'objectivation et de la mesure des troubles de l'innervation centrale: l'électro-tono-myographie. Rev. Neurol. **117**, 160–162 (1967).
2. — Objective kinesthesiologic and electrotonomyographic observations on spasticity and rigidity. Biomechanics I, 1. Int. Sem., Zürich, 1967, pp. 339–343. Basel-New York: Karger 1968.
3. Evarts, E. V., Bentel, E., Bihari, B., Huttenlocher, P. R.: Spontaneous discharge of single neurons during sleep and waking. Science **135**, 726–728 (1962).
4. Hagiwara, S.: On the fluctuation of the interval of the rhythmic excitation. I. The efferent impulse of the human motor unit during the voluntary contraction. Rept. Physiograph. Sci. Inst. Tokyo Univ. **3**, 19–24 (1949).
5. Lippold, O. C. J., Redfearn, J. W. T., Vučo, J.: The rhythmical activity of groups of motor units in voluntary contraction of muscle. J. Physiol. (Lond.) **137**, 473–487 (1957).
6. Person, R. S., Mishin, L. N.: Auto-correlation and cross-correlation analysis electrical activity of muscles (in Russisch). Fiziol. Zh. SSSR **49**, 1050–1058 (1963).
7. Taylor, A.: The significance of grouping of motor unit activity. J. Physiol. (Lond.) **162**, 259–269 (1962).
8. Willison, R. G.: A method of measuring motor unit activity in human muscle. J. Physiol. (Lond.) **168**, 35 P (1963).
9. Yajima, K., Saito, Y., Ikeda, K., Harada, H., Sasamori, S.: Analyses of single neuromuscular unit (NMU) discharges as a random process. Electromyography **7**, 97–101 (1967).

Doz. Dr. H.-J. Freund
Neurologische Universitätsklinik
mit Abteilung für Neurophysiologie
D-7800 Freiburg i. Br., Hansastr. 9