

**Nervensonographie als neues Diagnosekriterium  
bei immunvermittelten Neuropathien**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Omar Abdallah Omar Alhaj Omar  
aus Zarqa/Jordanien

Gießen 2022

**Aus dem Fachbereich Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Klinik für Neurologie**

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. H. Krämer-Best
2. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Gabrielle A. Krombach

Tag der Disputation: 08.12.2023

# Inhalt

I.	Einleitung .....	1
II.	Theoretischer Hintergrund.....	3
A.	Immunvermittelte Neuropathie (IN).....	3
B.	Nervensonographie.....	9
Einführung:.....		9
Beurteilung der Nerven mittels Ultraschalles .....		10
III.	Zielsetzung der Studie.....	15
IV.	Methodik .....	17
A.	Studiendesign .....	17
B.	Teilnehmerkollektiv.....	18
Patienten mit immunvermittelter Neuropathie (IN) .....		18
Gesunde Teilnehmer .....		25
C.	Hochauflösende Nervensonographie .....	25
D.	Elektroneurographie .....	32
Motorische Elektoneurographie: .....		32
Sensible Elektoneurographie:.....		34
E.	Statistik .....	40
F.	Ethikvotum .....	41
V.	Ergebnisse .....	42
-	Nervensonographie: .....	42
A.	Interpretation:.....	43
B.	Korrelationen:.....	52
-	Elektroneurographie:.....	53
A.	Interpretation:.....	54
B.	Zusammenhänge zwischen Nervenultraschall und Elektroneurographie: .....	56
VI.	Diskussion.....	57
VII.	Limitationen der Studie.....	62
VIII.	Fazit und Ausblick .....	63
IX.	Zusammenfassung - Summary .....	65
A.	Zusammenfassung .....	65
B.	Summary .....	67
X.	Abbildungsverzeichnis .....	69
XI.	Tabellenverzeichnis.....	71
XII.	Literatur .....	73

# Anhang

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

# I. Einleitung

Die Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie (IN) ist eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen bei der Abklärung von Polyneuropathien, da diese zum einen eine schwere neurologische Beeinträchtigung zur Folge haben kann und zum anderen kausale Therapieoptionen existieren. Eine frühzeitige Diagnose zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ist deswegen essenziell. Die Häufigkeit von immunvermittelten Neuropathien beträgt ca. 6 - 8 auf 100.000 Menschen. Die häufigste Form ist die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) sowie ihre Varianten (1).

Die Diagnose und Einleitung der immunsuppressiven Therapie sind herausfordernde Aspekte bei der immunvermittelten Neuropathie (IN), hauptsächlich, weil zuverlässige Biomarker für die Krankheitsaktivität und das therapeutische Ansprechen fehlen. Derzeit hat die Elektroneurographie die höchste Validität aller verfügbaren Methoden zur Diagnose und Kontrolle des therapeutischen Ansprechens der IN. Die Quantifizierung von elektroneurographischen Befunden könnte jedoch eingeschränkt sein, insbesondere, wenn das Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) nicht mehr abgeleitet werden kann. Klinische Scores können gültige Instrumente zur Bestimmung des klinischen Zustandes eines Patienten sein, sind jedoch von der eigenen Interpretation des Wohlbefindens des Patienten beeinflusst (2). Zusammenfassend kommt der klinischen Beurteilung der größte Stellenwert zu.

Bei der frühzeitigen Sicherstellung der Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie (IN) hat es in den letzten Jahren Fortschritte im Bereich der Bildgebung (Nervenultraschall und MRT) gegeben, die in der Differenzialdiagnostik von chronischen Polyneuropathien nützliche Hinweise geben können (3). Bisher müssen die bildgebenden Methoden nicht obligat zum Einsatz kommen. Mehrere Forschungsgruppen versuchen derzeit die bestmögliche Methode zur frühzeitigen Diagnose sowie zur Überprüfung des therapeutischen Ansprechens der immunvermittelten Neuropathie (IN) zu entschlüsseln, die entscheidend für den Therapieverlauf und Behandlungserfolg eines Patienten sein können. Diese dient der Reduktion von Pflege- und Rehabilitationsmaßnahmen, die einen großen wirtschaftlichen Aspekt darstellen (4).

Da sich die Nervensonographie in den letzten Jahren in den Bereichen Untersuchung und Diagnostik von neuromuskulären Pathologien stetig weiterentwickelt hat, wird zunehmend un-

tersucht, ob dieses Verfahren geeignet ist, um die Diagnose der immunvermittelten Neuropathie (IN) frühzeitig und nicht-invasiv sicher zu stellen sowie den Verlauf der Erkrankung zu beurteilen.

Mit dieser Frage beschäftigt sich auch die vorliegende Arbeit. Mittels hochauflösender Nerven-sonographie wurde bei Patienten mit immunvermittelten Neuropathien untersucht, ob morphologische Veränderungen der Nerven sowie Veränderungen der Nervengröße sichtbar werden und wie diese mit anderen Parametern der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Hierdurch sollen therapeutische Konsequenzen auf das therapeutische Ansprechen gezogen werden. Rückschlüsse, insbesondere auf die Möglichkeit der Beendigung der Immuntherapie, standen im Mittelpunkt des Forschungsvorhabens.

## II. Theoretischer Hintergrund

### A. Immunvermittelte Neuropathie (IN)

Die Häufigkeit von immunvermittelten Neuropathien beträgt ca. 6 - 8 auf 100.000 Menschen (1). Die immunvermittelte Neuropathie ist eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen bei Polyneuropathie und hat oft eine schwere neurologische Beeinträchtigung zur Folge. Die häufigsten chronischen immunvermittelten Neuropathien sind die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP), paraproteinämische Neuropathie sowie multifokale motorische Neuropathie (MMN). Die Prävalenz von CIDP liegt, je nach Region und Kriterienkatalog, bei bis zu 8,9/100.000 (5).

Die Diagnose immunvermittelter Neuropathien lässt sich nach dem klinischen Verdacht mittels elektroneurographischer Untersuchung inklusive Messung von F-Wellen, proximaler Stimulation (z. B. am Oberarm oder über Erb) und der Messung beider Seiten mit der Frage nach reduzierter Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), verzögerter distal motorischer Latenz (DML), verlängerter Dauer des Muskelsummenaktionspotenzials (MSAP), temporaler Dispersion oder inkomplettem und komplettem Leitungsblock untermauern.

Bei einer motorischen Neurographie wird ein motorischer oder gemischter Nerv mit Oberflächenelektroden elektrisch gereizt und über einem von diesem Nerv versorgten Muskel die dabei ausgelöste elektrische Antwort, das Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP), das mitunter auch als M-Antwort bezeichnet wird, abgeleitet. Das MSAP ist die Summe der elektrischen Aktivität aller erregten Nervenfasern. Die Amplitude des MSAP stellt unter Normalbedingungen, d. h. nach supramaximaler Stimulation, ein semiquantitatives Maß der Zahl der erregten Nerven- bzw. Muskelfasern dar. Gemessen wird die Latenz, d. h. die Zeit zwischen dem Stimulus und dem Beginn des MSAP (distal motorische Latenz; DML). Eine Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) ist erst nach Stimulation des Nerven an zwei unterschiedlichen Punkten nach der Formel  $v=ds/dt$  möglich, da die Zeit der neuromuskulären Transmission und die Zeit der terminalen Erregungsausbreitung nicht bekannt bzw. messbar ist. Dazu wird die Strecke zwischen den beiden Stimulationspunkten (Kathoden) durch die Differenz der beiden Latenzen dividiert. F-Wellen sind inkonstant auftretende Spätantworten nach peripherer Stimulation eines gemischten oder motorischen Nerven. Der Name basiert auf der folgenden Welle (following wave) der M-Antwort (6).

Die sensible Neurographie ist die Messung sensibler Nervenaktionspotenziale (SNAP) in orthodromer oder antidromer Technik nach Stimulation des Nerven oder der Haut. Unter orthodromer Technik versteht man eine Reizung der Haut im Versorgungsgebiet eines Nerven und die Ableitung des SNAP proximal über dem zugehörigen gemischten oder sensiblen Nerven

mit Oberflächen- oder Nadelelektroden. Die antidrome Technik basiert auf der elektrischen Reizung des Nervs in seinem proximalen Abschnitt und der Ableitung des SNAP in seinem distalen Abschnitt oder aus dem von dem Nerven versorgten Hautareal. Zwischen orthodromer und antidromer Technik bestehen hinsichtlich Latenz und NLG keine Unterschiede. Die Amplitude des SNAP ist die Summe der elektrischen Aktivität aller erregten sensiblen Nervenfasern und ist damit ein Maß für die Zahl der erregten Nervenfasern. Bei der orthodromen Ableitung mit Oberflächenelektroden ist die Amplitude kleiner als bei der antidromen Technik. Die sensible NLG kann sowohl bei Stimulation des Nervs an zwei unterschiedlichen Punkten als auch – anders als die motorische NLG – zwischen Stimulations- und Ableitort bestimmt werden, da zwischen Nerv und Endorgan keine Endplatte zwischengeschaltet ist (6).

Zudem zeigen sowohl MRT als auch Nervensonographie multilokuläre oder generalisiert verdickte Nerven. Laborchemisch könnte neben der Liquordiagnostik die Bestimmung mancher Antikörper einen Hinweis zur Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie geben. Folgend werden die Pathophysiologie, die Veränderung einzelner diagnostischer Untersuchungen und die Therapie der unterschiedlichen immunvermittelten Neuropathien gelistet.

## **1- Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP):**

### **Pathophysiologie:**

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie ist eine Polyneuroradikulopathie. Die Pathophysiologie ist ähnlich wie beim Guillain-Barré-Syndrom (GBS); hier finden sich segmentale Demyelinisierungen mit mononukleärer Zellinfiltration der Nervenwurzeln und der peripheren Nerven. Axonale Läsionen, die zur Denervierungen führen können, kommen häufiger vor. Die Demyelinisierung bei der klassischen CIDP ist proximal betont (Spinalnerven, Plexus brachialis, proximale Nervensegmente) sowie multilokulär. Auch eine Hirnnervenbeteiligung kann vorkommen, insbesondere eine Beteiligung des N. facialis (5). Die klassische CIDP zeigt einen chronischen oder schubförmigen Verlaufstyp über mindestens zwei Monate mit distal-symmetrischen Sensibilitätsstörungen, proximal sowie distal betonten Paresen und abgeschwächten Muskeleigenreflexen (7). Jedoch finden sich zahlreiche Varianten mit asymmetrischem Verlauf (Lewis-Sumner-Syndrom oder multifocal acquired demyelinating sensory und motor neuropathy (MADSAM) (1).

## Diagnostik:

Verschiedene Kriterienkataloge wurden aufgestellt («American Academy of Neurology criteria» [AAN], die «Saperstein criteria» und die Kriterien der «INCAT-Group»), die sich alle im Wesentlichen auf klinische und elektrophysiologische Kriterien stützen und sich nur in der Notwendigkeit einer Liquoranalyse und einer Nervenbiopsie unterscheiden (8) (siehe Tabelle Nr. 1).

Tabelle Nr. 1: «INCAT»-Kriterien für die Diagnose einer CIDP
<b>Klinische Kriterien</b>
Motorische und sensible Dysfunktion an mehr als einer Extremität
<b>Verlauf</b>
Progredient oder schubförmig für mehr als 2 Monate.
<b>Muskeleigenreflexe</b>
Abgeschwächt oder erloschen.
<b>Liquor-Kriterien</b>
Weniger als 10 Leukozyten/ $\mu$ l (Liquoruntersuchung empfohlen, aber nicht zwingend erforderlich).
<b>Elektrophysiologische Kriterien.</b>
Nachweis eines partiellen Leitungsblocks oder einer zeitlichen Dispersion an zwei Nerven und
Nachweis einer abnormalen Nervenleitgeschwindigkeit, distal-motorischen Latenz oder F-Latenz eines weiteren Nervs oder
bei Fehlen eines Leitungsblocks oder zeitlicher Dispersion: Nachweis einer abnormalen Nervenleitgeschwindigkeit, distal-motorischen Latenz oder F-Latenz in drei Nerven oder
bei elektrophysiologischen Auffälligkeiten nur an zwei Nerven: Nachweis der Demyelinisierung in der Biopsie.

*Tabelle Nr. 1: «INCAT»-Kriterien für die Diagnose einer CIDP*

### **-Elektroneurographie (ENG):**

Die NLG sind üblicherweise stark verlangsamt, die MSAP reduziert und es zeigt sich eine temporale Dispersion des MSAP. Die distal motorischen Latenzen sind deutlich verlängert. Die motorischen und sensiblen Nerven sind üblicherweise in den Krankheitsprozess einbezogen. Die F-Wellen zeigen eine reduzierte Persistenz und deutlich verzögerte Latenzen (7).

**-Labor:** Im Liquor findet sich eine zytoalbuminäre Dissoziation. Eine monoklonale Gammapathie als Auslöser muss immer ausgeschlossen werden (9).

**-Bildgebung:** Sowohl in der MRT als auch in der Nervensonographie können sich vor allem wurzel- und plexusnah verdickte Nerven darstellen lassen. Je nach Akuität findet sich in der MRT auch eine Kontrastmittelaufnahme (1).

**Therapie:**

Es ist bisher nicht verlässlich klar, in welcher Reihenfolge und in welcher Kombination die Immuntherapie bei einer CIDP am effektivsten ist. Folgende Therapieoptionen sind bei der Behandlung einer CIDP möglich:

- 1- Intravenöse oder subkutane Immunglobuline (IVIG oder SCIG) (10),
- 2- Kortikosteroide (11),
- 3- bei schweren Verläufen oder therapierefraktären Patienten kann ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid, Ciclosporin A oder Rituximab erfolgen (12).

**2- Multifokale motorische Neuropathie (MMN):****Pathophysiologie:**

Die MMN ist eine sehr seltene autoimmune Polyneuropathie. Der Erkrankungsbeginn liegt meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und betrifft Männer etwa dreimal häufiger als Frauen (5). Eine MMN zeigt sich klinisch mit asymmetrischen, rein motorischen Paresen im Versorgungsgebiet zweier oder mehreren Nerven. Meistens sind die distalen Armnerven betroffen. Die Muskeleigenreflexe der betroffenen Segmente sind meistens, jedoch nicht immer, abgeschwächt. Sensible Nerven sind in der Regel nicht betroffen, jedoch werden sensible Symptome in jedem 5. Fall berichtet. Anfangs kann manchmal für längere Zeit nur ein einziger Nerv betroffen sein und die Fehldiagnose einer Mononeuropathie, etwa durch eine Druckläsion, zum Anlass geben. Bei einer MMN kommt es pathophysiologisch durch eine Komplement- und Makrophagenaktivierung zu einer Schädigung von Myelin und Axon. In etwa 50 – 70 % der Patienten finden sich IgM-Antikörper gegen Gangliosid-GM1, jedoch sind diese nicht für eine MMN pathognomonisch (7).

**Diagnostik:**

Laut den Diagnosekriterien der AAEM (American Association of Electrodiagnostic Medicine) und der EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) sind zur Diagnose einer sicheren MMN ein chronisch-progredienter oder schubförmiger Verlauf, asymmetrische Paresen in zwei oder mehreren peripheren Nerven sowie das Fehlen eines sensiblen Defizits notwendig. Darüber hinaus sind eine normale sensible Neurographie und der Nachweis eines Leitungsblocks an mindestens zwei motorischen Nerven gefordert. Zu beachten ist, dass die Leitungsblöcke außerhalb der Prädilektionsstellen für eine Nervenkompression (Sulcus ulnaris, Fibulaköpfchen) liegen sollten. Ausschlusskriterien für

eine MMN sind u. a. Zeichen einer Beteiligung des ersten Motoneurons (13). In Tabelle Nr. 2 werden die Diagnosekriterien der MMN nach EFNS/PNS und AAEM dargestellt (13).

### Diagnosekriterien der MMN nach EFNS/PNS und AAEM

<b>Hauptkriterien</b>
▪ chronisch-progrediente oder schubförmige asymmetrische Paresen mindestens zweier unterschiedlicher Nerven für >1 Monat
▪ keine sensiblen Defizite bis auf eine leichte Pallhypästhesie der unteren Extremitäten
▪ Nachweis von Leitungsblöcken in $\geq 2$ peripheren motorischen Nerven außerhalb der Prädilektionsstellen für Druckschäden
▪ normale Neurographie von $\geq 3$ sensiblen Nerven
▪ Fehlen einer Beteiligung des ersten Motoneurons
<b>Nebenkriterien</b>
▪ überwiegende Affektion der oberen Extremitäten bei Erkrankungsbeginn
▪ verminderte oder fehlende Muskeleigenreflexe der betroffenen Extremitäten
▪ Fehlen einer Hirnnervenbeteiligung
▪ Krämpfe/Faszikulationen der betroffenen Extremitäten
▪ Nachweis von Anti-GM1-Antikörpern (IgM)
▪ MRT: Gadolinium-Anreicherung und/oder Hypertrophie des Plexus brachialis
▪ klinische Verbesserung nach IVIG-Gabe
<b>Ausschlusskriterien</b>
▪ Zeichen einer Beteiligung des ersten Motoneurons
▪ ausgeprägte bulbäre Symptome
▪ deutliche sensorische Symptome
▪ diffuse oder symmetrische Paresen bei Erkrankungsbeginn
▪ Liquor-Eiweiß > 1 g/l

*Tabelle Nr.2: Diagnosekriterien der MMN nach EFNS/PNS und AAEM*

#### **-Elektroneurographie (ENG):**

Hier sind zwei elektrophysiologische Kernpunkte zur Diagnose einer MMN:

- 1- Leitungsblöcke außerhalb von allgemeinen Engpässen,
- 2- Aussparung sensibler Nerven (7).

**-Labor:**

Laborchemisch könnte die Suche nach GM1-IgM-Antikörpern im Serum hilfreich zur Diagnostik sein. Im Liquor findet sich in etwa 30 % eine Eiweißerhöhung, jedoch ist diese nicht diagnoseunterstützend.

**-Bildgebung:**

Bei der MMN sind bildgebend prinzipiell ähnliche Veränderungen wie bei CIDP nachweisbar, allerdings ist die Verteilung asymmetrisch und multifokal. Die elektrophysiologischen Auffälligkeiten können auch ohne morphologisches Korrelat in der Bildgebung einhergehen. Morphologische Auffälligkeiten können nach erfolgreicher Immuntherapie regredient sein, bleiben aber meistens nachweisbar (7).

**Therapie:**

Bei einer MMN gilt die Therapie mit IVIG als Therapie der ersten Wahl (14). Bei fehlendem Ansprechen oder Kontraindikation der Therapie mit IVIG kann eine Therapie mit Cyclophosphamid erwogen werden (15). Eine Therapie mit Kortikosteroiden wirkt bei einer MMN nicht und kann Paresen verschlimmern (7).

**3- Paraproteinämische Polyneuropathien:****Pathophysiologie:**

Die paraproteinämischen Neuropathien bilden eine heterogene Gruppe von Polyneuropathien, die mit dem Vorliegen einer Paraproteinämie assoziiert sind. Nicht immer ist die Paraproteinämie dann allerdings kausal für die Polyneuropathie. In etwa einem Drittel der Fälle geht der Nachweis eines Paraproteins mit einer hämatologischen Neoplasie der B-Zell-Linie oder einer anderen Systemerkrankung einher. Die klinische Manifestation der paraproteinämischen Polyneuropathie hängt von der Art des Paraproteins und den klinischen Begleitumständen ab. Der spezifische Phänotyp einer paraproteinämischen Polyneuropathie findet sich beim Vorliegen einer IgM-Paraproteinämie mit und ohne Antikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein. Bei etwa 50 % der Patienten mit IgM-Paraproteinämie werden diese Antikörper nachgewiesen (5). Paraproteinämische Neuropathien bieten ein buntes klinisches Bild und können mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), einem multiplen Myelom oder Morbus Waldenström assoziiert sein. Unter den Verlaufsformen gibt es IgA-, IgG- und IgM-assoziierte demyelinisierende MGUS-CIDP, deren Verlauf relativ identisch zur klassischen CIDP ist. Es gibt jedoch überwiegend axonale Formen, hier besteht die klinische Präsentation oft aus überwiegend sensiblen Symptomen (1).

**Diagnostik:**

Die Diagnostik erfolgt analog zur CIDP.

**-Elektro-neurographie (ENG):**

Die MGUS-CIDP zeigt sich elektrophysiologisch wie eine klassische CIDP, bei der multiplen Myelom-Polyneuropathie ist diese überwiegend axonal.

**-Labor:**

Die serologische Untersuchung (Elektrophorese mit Nachweis eines Gradienten) ist hier Kernpunkt zur Diagnosesicherung. Zudem spielt die Urindiagnostik eine wichtige Rolle in der Diagnosefeststellung. Im Liquor findet sich wie bei der CIDP eine Eiweißerhöhung (1).

**-Bildgebung:**

Die Rolle der Bildgebung ist hier noch unklar.

**Therapie:**

Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein bei MGUS können wie eine CIDP behandelt werden. Eine demyelinisierende Neuropathie mit IgM-Paraprotein, die auf die Standardtherapien der CIDP schlechter ansprechen als die CIDP, können mit Plasmapheresen, Rituximab oder Immunsuppressiva behandelt werden (14).

**B. Nervensonographie****Einführung:**

Die Nervensonographie ist ein relativ neues diagnostisches Verfahren (16). Historisch gesehen war die Rolle der Sonographie bei der Diagnose der Nervenerkrankungen begrenzt, vor allem aufgrund niederfrequenter Schallsonden. Verwendet werden Linearschallköpfe. Beim Linearschallkopf sind die piezoelektrischen Kristalle auf einer geraden Ebene angeordnet. Diese können einzeln oder in Gruppen angesteuert werden. Dabei werden die Schallwellen parallel in das Gewebe gestrahlt. Es können bis zu 20 Bilder pro Sekunde gemacht werden und ergeben sich beim Linearschallkopf zu einem rechteckigen Bild. Vorteil dieses Schallkopfes ist es, eine hohe Auflösung in Schallkopfnähe zu erlangen. Nachteilig bei der Benutzung des Linearschallkopfes ist die schlechte Auflösung in der Tiefe, da dort die Schallbündel nicht divergieren. Zu den Linearschallköpfen gehört die Hockey-Stick-Sonde;

diese ist besonders für die Anwendungsgebiete kleiner Organe (Schilddrüse, Hoden) und muskuloskelettal geeignet.

Mit den technologischen Fortschritten in der Ultraschalltechnik ist die hochauflösende Darstellung peripherer Nerven im Ultraschall zuverlässig möglich und bietet in der diagnostischen Einordnung von Erkrankungen des peripheren Nervensystems wertvolle zusätzliche bildgebende Informationen, welche mit der klinischen und der elektrophysiologischen Untersuchung allein nicht zu gewinnen sind (17).

Nicht nur bei traumatischen Nervenläsionen, sondern auch bei der großen und heterogenen Gruppe der nichtfokalen, spontan auftretenden Neuropathien kann die MR-Neurographie periphere Nervenläsionen direkt visualisieren und damit direkt lokalisieren. Am besten können die Nervenläsionen in T2-Wichtung dargestellt werden. Hier können die Läsionen mit hoher räumlicher Auflösung auf der anatomischen Ebene von Nervenfaszikeln dargestellt werden. Die Darstellung der Läsionen auf Faszikelebene stellt einen erheblichen Fortschritt in der Diagnostik von Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS) dar, weil faszikuläre Nervenläsionen bei Neuropathien mit klinisch-körperlicher und elektrophysiologischer Untersuchung nur schwer und in bestimmten Fällen nicht korrekt lokalisierbar sind (18).

Sowohl der Nervenultraschall als auch die MR-Neurographie können faszikuläre Läsionen darstellen. Im Vergleich zu der technisch aufwendigen und teuren Magnetresonanztomographie (MRN) bietet eine Nervenultraschalluntersuchung eine verfügbare, kosteneffektive und zeitsparende Methode zur Diagnose von Nervenkrankheiten. Zudem gibt es für die Nervenultraschalluntersuchung praktisch keine Kontraindikation (1).

## **Beurteilung der Nerven mittels Ultraschalles**

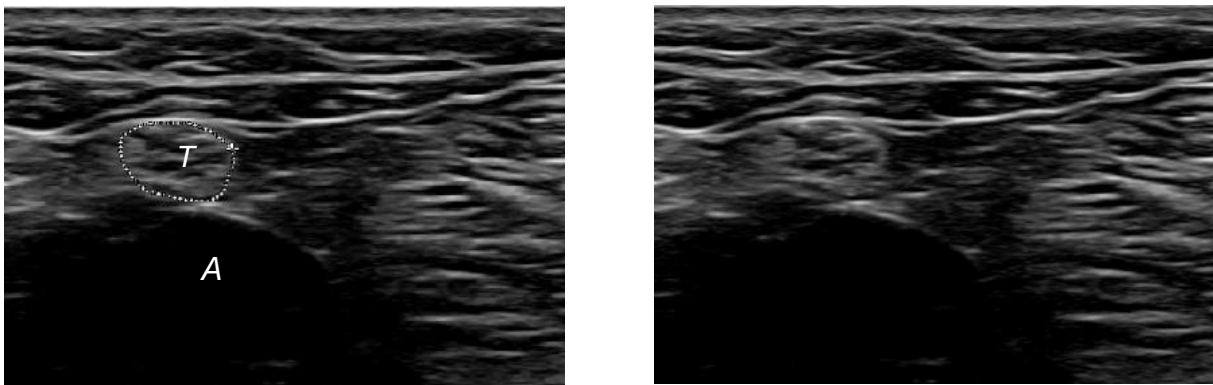
### **1- Gesunder Nerv**

Der erste Schritt bei der Nervenultraschalluntersuchung ist das Auffinden des Nervs. Hierfür dienen anatomische Landmarken wie Knochen, Gefäße oder Muskeln. Die initiale Positionierung des Schallkopfes spielt eine bedeutende Rolle (19). Der gesamte Nerv wird im Querschnitt untersucht, um Mehretagenläsionen zu erfassen. Pathologien werden auch im Längsschnitt dokumentiert. Der periphere Nerv hat eine bienenwabenartige Morphologie: multiple echoarme runde Fazikelbündel im Querschnitt, diese sind vom echoreichen Peri- und Epineurium umrandet (20). Im Transversalschnitt lässt sich ein Nerv optimal in seinem Verlauf verfolgen und auch die Querschnittsfläche (cross-sectional area, CSA) vermessen. Diese gelten als die zuverlässigsten quantitativen Parameter für die Größe eines Nervs. (21–24) (Abbildung Nr. 1).

Zur korrekten Messung der Querschnittsfläche ist eine exakte Einstellung der Ultraschallsonde notwendig. Durch die Messfunktion des Ultraschallgeräts wird die Kontur innerhalb des Epineuriums umfahren; die Querschnittsfläche wird automatisch errechnet.

Mittels Sonographie lassen sich Nerven im Allgemeinen sehr gut von ihrer Umgebung abgrenzen. Nur bei ausgeprägt fettigem oder bindegewebigem Anteil des umgebenden Gewebes kann eine Abgrenzung erschwert sein (20).

Um Nerven von abgrenzbarem Gewebe zu unterscheiden, wie z. B. Sehnen, ist eine Darstellung im Längsschnitt hilfreich. Bedingt durch die Anisotropie peripherer Nerven und Sehnen wird eine optimale Echogenität nur bei streng senkrechter Beschallung erreicht. Sehnen stellen sich fibrillär dar und gehen in einen Muskelbauch über, Nerven stellen sich eher faszikulär dar. Zudem ist ein leichtes Kippen der Ultraschallsonde hilfreich. Hier wird bei Nerven eine deutlichere Veränderung der Echogenität als bei Sehnen gezeigt (25). Mit Hilfe der Duplexsonographie kann eine Abgrenzung von Gefäßen gelingen.



**Abbildung Nr. 1: Gesunder Nerv am Beispiel des N. tibialis**

*N. tibialis (T) im Querschnitt in der Fossa poplitea. Der Nerv zeigt die typische Faszikelstruktur. Ein echoreiches Epineurium findet man beim N. tibialis an dieser Position typischerweise nicht. Zudem ist die A. poplitea (A) zu sehen.*

## 2- Pathologisch veränderter Nerv

Pathologische Veränderungen eines Nervs sind sonographisch gut darstellbar. Eine der häufigsten Ursachen pathologisch veränderter Nerven stellen die Kompressionssyndrome dar, von denen das Karpaltunnelsyndrom (KTS) die häufigste Variante ist (21, 26). Insbesondere Veränderungen des Nervendurchmessers und die direkte Visualisierung der anatomischen Strukturen, die die Kompression verursachen, können sonographisch gut dargestellt werden. Hier zeigt sich an der Engstelle eine plötzliche Verkleinerung der CSA. Proximal sowie distal der Engstelle zeigt sich aufgrund einer venösen Stauung eine Schwellung des Nervs. Diese Schwellung führt zu einem endoneuralen Ödem, dadurch geht die faszikuläre Struktur verloren und der Nerv zeigt sich sonographisch echoarm (21, 27, 28).

Nervensonographisch kommt es bei Karpaltunnelsyndromen proximal des Retinakulums flexorum zu einer Schwellung des N. medianus mit deutlicher Vergrößerung der CSA (21). Die in der Literatur am meisten verwendete und validierte Lokalisation ist auf Höhe des Os piriforme. Eine CSA von  $> 12 \text{ mm}^2$  bestätigt die Diagnose eines KTS, ein CSA-Wert  $< 8 \text{ mm}^2$  schließt ein KTS aus. Wichtig ist zudem die Darstellung des N. medianus im Längsschnitt, hier zeigt sich häufig eine Kompression bzw. eine Abflachung des N. medianus (29). Eine Schwellung distal des Karpaltunnels kann manchmal beobachtet werden (30, 31). Um die Genauigkeit der sonographischen Diagnostik eines KTS zu erhöhen, dient zur Bestimmung die Wrist-to-Forearm-Ratio; hier dient der Patient als seine eigene Kontrolle. Dabei wird der Quotient aus dem CSA-Wert auf Höhe des Handgelenks und dem CSA-Wert 12 cm proximal des Handgelenks gebildet. Eine Wrist-to-Forearm-Ratio von  $> 1,4$  hat eine hohe Sensitivität von bis zu 100 % für das Vorhandensein eines KTS (32). Eine weitere Methode um die Genauigkeit der Ultraschalldiagnostik ist die Verwendung der  $\Delta\text{CSA}$ . Hier wird der CSA-Wert am proximalen Karpaltunnel von dem CSA-Wert auf Höhe des M. pronator quadratus subtrahiert. Ein  $\Delta\text{CSA}$ -Wert von  $>2 \text{ mm}^2$  ergibt eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 100 % für die Diagnose eines KTS (33).

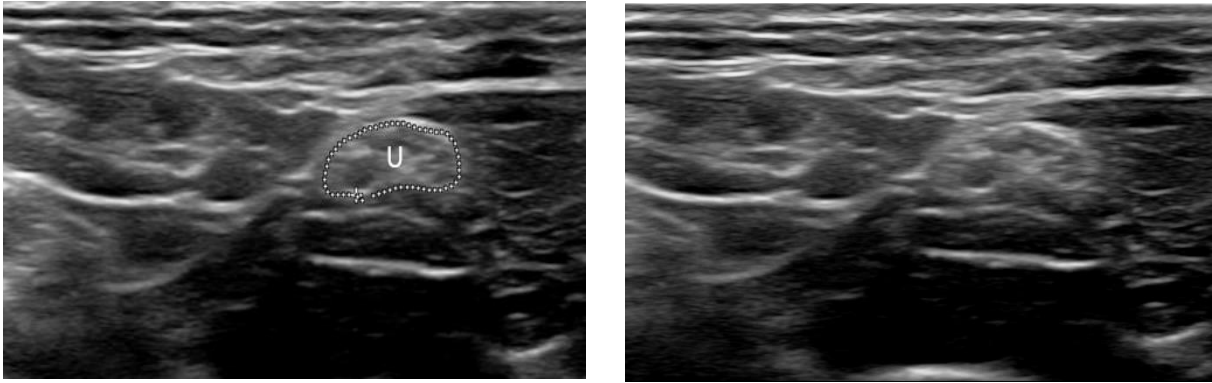
Bei einem Nerven trauma wird mittlerweile die sonographische Darstellung angewendet (21). Die Einteilung peripherer Nervenläsionen erfolgt traditionell nach Seddon in 3 und nach Sunderland in 5 Schweregrade und orientiert sich an den verletzten Nervenstrukturen (siehe Tabelle Nr. 3). Die Einordnung des Läsionsausmaßes nach diesen Klassifikationen ist entscheidend zur Prognoseeinschätzung der Läsionen. Daher ist es wichtig, die verfügbare elektrophysiologische und sonographische Diagnostik zu nutzen, um die Läsionen einzuordnen (siehe Tabelle Nr. 3) (34).

Seddon (1942)	Sunderland (1951)	Nervultraschall	ENG	EMG
Neurapraxie: demyelinisierende Läsion ohne Durchtrennung von Axonen	Grad 1: Blockade der Nervenleitung ohne Axonverletzung	keine Veränderungen ggf. leichte echoarme Schwellung	Leitungsblock im Bereich der Läsion mit Amplitudenabfall der sensiblen Nervenaktionspotenziale (SNAP) und motorischen Muskelsummenaktionspotenziale (MSAP) in der Neurographie. Distal vom Läsionsort bleiben dahingegen MSAP und SNAP unverändert.	Unauffällig
Axonotmesis (partiell): Kontinuitätsunterbrechung von Axonen bei erhaltenen Nervenhiillen	Grad 2: Axonunterbrechung mit intaktem Endoneurium	-Sonographisch keine Unterschiede zwischen Grad II und III möglich. -Vergrößerung der CSA.	Direkt: normal  8 T: Amplitudenreduktion des MSAP  3 M: Amplitudenreduktion des MSAP	Direkt: etwas willkürliche Aktivitäten  14 T: PSA (positive sharp wave), etwas willkürliche Potenziale.  3 M: PSA, polyphasische WP
	Grad 3: mit Läsion des Endoneuriums, Perineurium bzw. BM der Schwannzellen sind intakt	-Echoarme Auftreibung einzelner Faszikel  -Echotextur evtl. gestört		6-9 M: (PSA), überhöhte WP
Axonotmesis (Komplett): nur das Epineurium ist noch intakt	Grad 4: mit Läsion des Perineuriums, Kontinuität des Nervs ist äußerlich noch erhalten (4a/b)	-Vergrößerte CSA,  -Echoarme Auftreibung der Faszikel.  -Verminderte Darstellbarkeit der faszikulären Echotextur.  -definierte echoarme/echoreiche Formationen partiell/komplett (Kontinuitätsneurom).	Direkt: normal  8 T: fehlendes MSAP  3 M: fehlendes MSAP	Direkt: etwas willkürliche Aktivitäten  14 T: PSA, kein/ einzelne WP  3 M: PSA, kein/ einzelne WP  6-9 M: (PSA), evtl. Polyphasisches WP
Neurotmesis: Komplette Durchtrennung des Nervs mit Dehiszenz	Grad 5: komplette Durchtrennung des Nervs mit Dehiszenz	-Kontinuitätsunterbrechung des epifaszikulären Epineuriums partiell oder komplett. -Ggf. Nachweis eines Stumpfneuroms	Direkt: normal  8 T: fehlendes MSAP  3 M: fehlendes MSAP	Direkt: keine Willkür  >14 T: PSA, keine Willkür  3 M: PSA, keine Willkür  6-9 M: weniger PSA, keine willkürlichen Aktivitäten.

Tabelle Nr. 3: Klassifikation der Nervenstraumata nach Seddon und Sunderland mit jeweils den zu erwartenden sonographischen und elektrophysiologischen Auffälligkeiten. (ENG: Elektoneurographie, EMG: Elektromyographie, SNAP: sensibles Nervenaktionspotenzial, MSAP: motorisches Muskelsummenaktionspotenzial, CSA: cross-sectional-area, PSA: positive scharfe Welle, WP: wave potential.)

Sonographische Veränderungen werden neben fokalen Neuropathien auch bei generalisierten Polyneuropathien beschrieben. Bei hereditären und erworbenen demyelinisierenden Polyneuropathien zeigt sich sonographisch eine Nervenschwellung. Pathophysiologisch handelt es sich hier um De-Remyelinisierungsprozesse, die sonographisch eine Zunahme der CSA-Werte verursachen (35) (siehe Abbildung Nr. 2). Bei einer axonalen Polyneuropathie zeigen sich sonographisch keine oder nur geringe Vergrößerungen der Nerven (36).

Eine Vergrößerung der Nervenquerschnittsfläche ist die häufigste sonographische Auffälligkeit bei einer immunvermittelten Neuropathie. Die CSA kann durch Verfolgung des Bereichs innerhalb des echoreichen Epineuriums bestimmt werden. Auch die individuelle Faszikelgröße kann gemessen werden. Bei einer CSA-Vergrößerung sind die Nervenfaszikel auch oft vergrößert. Die Faszikelvergrößerung ist jedoch nicht einheitlich. Eine Nervenvergrößerung kann räumlich als mild, regional oder diffus klassifiziert werden. Eine milde Nervenvergrößerung bedeutet, dass die Größe der Nervenquerschnittsfläche nicht mehr als um 50 % überschritten wird. Eine regionale Nervenvergrößerung erstreckt sich auf einen bestimmten Abschnitt des Nerven, beispielsweise im Bereich des infraclavikulären Plexus oder des Oberarms. Eine diffuse Vergrößerung bezieht sich auf eine Vergrößerung, die den Nerv entlang seiner Länge, einschließlich proximaler und distaler Segmente, betrifft. Ein diffus vergrößerter Nerv ist oft nicht gleichmäßig vergrößert, da die Nervenvergrößerung oft proximal ausgeprägter ist (24). Neben einer regionalen oder diffusen Vergrößerung zeigen die Nerven bei einer CIDP eine erhöhte Vaskularisation, erhöhte Echogenität und faszikuläre Vergrößerung oder eine Störung der Echotextur der faszikulären Strukturen (24). Bei einer MMN ist die Vergrößerung oft mild und multifokal. Meistens sind Nervenvergrößerungen bei einer MMN im Bereich des Plexus brachialis und in den proximalen Abschnitten der großen Armnerven sichtbar (24). Mehrere Beobachtungen haben gezeigt, dass die Nervenvergrößerung von der Erkrankungsdauer der CIDP abhängig ist (24, 37, 38). Bei einer Remission oder bei guter Therapieansprache konnte retrospektiv eine Rückbildung der Nervenschwellungen beobachtet werden (38). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Nervensonographie nicht nur zur Diagnosefindung (23, 39, 40), sondern auch zur Objektivierung eines Therapieerfolgs verwendet werden kann (24).



**Abbildung Nr.2: Pathologisch vergrößerter Nerv am Beispiel eines Patienten mit MMN.**

*N. ulnaris (U) im Querschnitt am Oberarm eines 65-jährigen Patienten mit einer seit 19 Jahren bestehenden MMN. Zu sehen ist die deutliche Schwellung mit einem CSA-Wert von (0,218 cm<sup>2</sup>).*

### III. Zielsetzung der Studie

Eine frühzeitige Diagnose einer immunvermittelten Polyneuropathie (IN) mit resultierendem raschen Beginn der Therapie ist entscheidend für die klinische Prognose und den Krankheitsverlauf. Bisherige Beobachtungen deuten darauf hin, dass bei einer immunvermittelten Polyneuropathie morphologische Veränderungen der Nerven frühzeitig im Krankheitsverlauf eintreten. Die Nervensonographie könnte einen hohen diagnostischen Wert zur Diagnose von immunvermittelten Neuropathien (IN) haben. Da sich Neuropathien auch im Ultraschall darstellen lassen, könnte neben der ENG auch der Nervenultraschall als nützliches und schnell verfügbares Instrument für die Diagnostik dienen. Im Verlauf der Erkrankung verändert sich die Morphologie der Nerven. Inwieweit diese Veränderungen für die Entscheidung zur Therapieveränderung und Untersuchung heranzuziehen sind, ist noch unklar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Patienten mit bereits diagnostizierter immunvermittelter Polyneuropathie einmalig innerhalb des Krankheitsverlauf mittels Nervensonographie zu untersuchen. Folgende Parameter wurden erfasst:

- die CSA-Werte des N. peroneus, des N. tibialis, N. medianus, N. ulnaris, C5, C6, C7 sowie des N. radialis,
- Basisdaten der Patienten einschließlich Dauer der Erkrankung, Dauer und Dosis der Immuntherapie,
- elektroneurographische Befunde der Kontrolluntersuchungen der Patientengruppe, die im Zeitraum von einem Jahr zu der sonographischen Untersuchung erfolgt.

Ziel war es, Zusammenhänge zwischen Nervensonographie, Elektroneurographie, Therapie und Erkrankungsdauer zu erforschen. Aufgründessen könnten zukünftig bei Patienten mit immunvermittelten Neuropathien durch sonographische Darstellung der Nerven sowohl diagnostische, als auch prognostische Aussagen getroffen werden. Obwohl die Patienten nur einmalig untersucht wurden, lassen die nervensonographischen Befunde Rückschlüsse auf ein Ansprechen des Patienten auf die Immuntherapie zu.

## IV. Methodik

### A. Studiendesign

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um eine explorativ-deskriptive Datenanalyse. Die Datenerhebung erfolgte von Juli 2019 bis April 2022. Es wurden zwei Gruppen untersucht: Patienten mit bereits diagnostizierter immunvermittelter Neuropathie (IN) und gesunde Kontrollprobanden. Es wurden  $N=25$  Patienten und  $N=10$  gesunde Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen.

Es liegt für diese Studie ein positives Ethikvotum vor (Aktenzeichen: 219/12). Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung wurde die Zustimmung der Patienten und Probanden für die Durchführung der Untersuchungen schriftlich auf dem für die Studie angefertigten Aufklärungsbogen nach Deklaration von Helsinki festgehalten. Es wurden separate Exemplare für Patienten oder gesunde Kontrollprobanden angefertigt. Die Patienten wurden einmalig untersucht.

Es wurden alle Untersuchungen mit mobilen Geräten im Ultraschalllabor und bei stationär aufgenommenen Patienten am Bett durchgeführt. Zudem wurden die Basisdaten der Patienten einschließlich der Zeitpunkt der ED, der Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit IVIG und IVIG-Dosis zum Untersuchungszeitpunkt aus den Patientenakten ermittelt. Zudem wurden die Daten der elektroneurographischen Untersuchung, die im Rahmen der normalen Kontrollen erfolgte, ermittelt.

Die Nervensonographie wurde wie folgt durchgeführt (siehe Tabelle Nr. 4):

<b>N. medianus</b>	<b>M1:</b> in der Mitte des Unterarms
	<b>M2:</b> in der Mitte des Oberarmes
<b>N. ulnaris</b>	<b>U1:</b> in der Mitte des Unterarmes
	<b>U2:</b> in der Mitte des Oberarmes
<b>N. radialis</b>	<b>R1:</b> in der Mitte des Unterarmes (Supinatorloge)
	<b>R2:</b> in der Mitte des Oberarmes
<b>N. tibialis</b>	<b>T1:</b> in der Kniekehle
	<b>T2:</b> am Knöchel (Tarsaltunnel)
<b>N. peroneus</b>	<b>P1:</b> Caput fibulae
	<b>P2:</b> in der Kniekehle
<b>C5-, C6- und C7-Wurzel</b>	nach dem Verlassen der Foramen intervertebrale und der Processus transversus im interskalenären Raum

*Tabelle Nr. 4: Messpunkte der CSA der Nerven bei der Nervensonographie.*

Die gesunden Kontrollprobanden wurden einmalig elektroneurographisch untersucht (Elektroneurographie; ENG). Zudem erhielten Sie nach dem gleichen Protokoll wie die Patienten eine Nervensonographie. Die Untersuchung fand stets im selben Untersuchungsraum statt.

## **B. Teilnehmerkollektiv**

### **Patienten mit immunvermittelter Neuropathie (IN)**

Das Patientenkollektiv wurde in der neurologischen Infusionsambulanz und von der Normalstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, rekrutiert. Aufgrund des Designs der Studie wurden Patienten aus der hiesigen Infusionsambulanz der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen rekrutiert. Daher bestand bei allen eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine vor-diagnostizierte immunvermittelte Neuropathie (IN).

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie für die gesunden Kontrollprobanden waren:

- vorbestehende andere neuromuskuläre Erkrankung oder geringste Hinweise darauf,
- körperliche Erkrankung in der Anamnese, die Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnte (z. B. orthopädische Erkrankungen),
- Schwangerschaft oder Stillzeit sowie ein positiver Schwangerschaftstest,
- akute Suizidalität oder Fremdgefährdung,
- eingeschränkte Geschäftsfähigkeit,
- Ablehnung der Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung.

Erfolgreich in die Studie eingeschlossen wurden N=25 Patienten, davon 19 Männer und 6 Frauen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten 39-78 Jahre alt, der Mittelwert betrug  $63,2 \pm 9,4$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).

Die Patientendaten sind in Tabelle Nr. 5 aufgeführt. Anschließend werden die Diagnosen und der klinische Verlauf der Patientengruppe erläutert.

Nr.	Alter	Geschlecht	IN-Form	Erstdiagnose	IVIG (seit wann)
1	70	M	Paraproteinämische Neuropathie	2009	2011
2	73	M	CIDP	1997	1997
3	64	W	MMN	2012	2012
4	64	M	MMN	2014	2015
5	54	M	MMN	2005	2005
6	65	M	CIDP	2001	2001
7	56	M	CIDP	2015	2017
8	60	M	MMN	2004	2007
9	73	W	CIDP	2006	2008
10	39	W	MADSAM	2018	2019
11	63	M	CIDP	2007	2008
12	77	M	CIDP	2015	2016
13	44	M	MMN	2018	2018
14	61	M	CIDP	2020	2020
15	58	M	MMN	2012	2012
16	56	M	CIDP	2008	2008
17	71	M	CIDP	2019	2019
18	68	M	CIDP	2019	2020
19	69	W	Paraproteinämische Neuropathie	2005	2008
20	61	M	MMN	2020	2020
21	74	M	CIDP	2003	2016
22	64	W	MADSAM	2017	2018
23	57	W	CIDP	2015	2021
24	62	M	CIDP	2007	2007
25	78	M	CIDP	2014	2014

*Tabelle Nr. 5: Kollektiv der Patientengruppe mit Patientenummer (Nr.), Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung, Geschlecht männlich (m) oder weiblich (w), Form der immunvermittelten Neuropathie, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Zeitpunkt des Therapiebeginns mit IVIG.*

#### **Patient Nr. 1:**

70-jähriger Patient mit seit 2009 diagnostizierter paraproteinämischer Polyneuropathie in Folge einer IgM-Gammopathie. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 90 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2011 begonnen. Unter dieser Therapie waren die sensiblen Symptome des Patienten stabil. Jedoch zeigte sich in dem letzten elektroneurographischen Befund eine weitere Reduktion der NLG und eine Befundverschlechterung.

**Patient Nr. 2:**

73-jähriger Patient mit seit 1997 diagnostizierter CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 60 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 1997 begonnen. Klinisch-neurologisch sowie elektroneurographisch zeigte sich keine Befundverschlechterung.

**Patient Nr. 3:**

64-jährige Patientin mit seit 2012 diagnostizierter MMN. Sie erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen. Klinisch-neurologisch sowie elektroneurographisch zeigte sich eine Befundverschlechterung. Nebenbefundlich bestand ebenfalls eine zervikale Spinalkanalstenose in Höhe HWK 5/6.

**Patient Nr. 4:**

64-jähriger Patient mit seit 2014 diagnostizierter MMN. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 150 g IVIG über 3 Tage alle 6 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2015 begonnen. Klinisch-neurologisch sowie elektroneurographisch zeigte sich ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 5:**

54-jähriger Patient mit seit 2005 diagnostizierter MMN. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 60 g IVIG alle 4 Wochen sowie eine orale Therapie mit Azathioprin 150 mg 0-1-0. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2005 begonnen. Klinisch-neurologisch zeigte sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung keine Verschlechterung. In einer elektroneurographischen Untersuchung 4 Monate vor der Rekrutierung zeigte sich eine Befundverschlechterung, sodass damals die Dosis der IVIG erhöht wurde.

**Patient Nr. 6:**

65-jähriger Patient mit seit 2001 diagnostizierter MMN. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2001 begonnen. Sowohl klinisch-neurologisch als auch elektroneurographisch zeigte sich ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 7:**

56-jähriger Patient mit seit 2015 diagnostizierter CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Darunter zeigten sich sowohl klinisch-neurologisch als auch elektroneurographisch ein stabiler Befund. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2017 begonnen.

**Patient Nr. 8:**

60-jähriger Patient mit seit 2004 diagnostizierter MMN. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 40 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2007 begonnen. Klinisch-neurologisch zeigte sich eine subjektive Verschlechterung. Elektroneurographisch zeigte sich jedoch keine Befundverschlechterung.

**Patient Nr. 9:**

73-jährige Patientin mit einer seit 2006 diagnostizierter CIDP. Sie erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen sowie eine Immuntherapie mit Rituximab 1000 mg alle 6 Monaten. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2008 begonnen. Die Therapie mit Rituximab wurde im Jahr 2016 begonnen. Unter der Therapie mit IVIG und Rituximab zeigte sich ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 10:**

39-jährige Patientin mit einer seit 2018 diagnostizierten MADSAM. Sie erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 60 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2019 begonnen. Unter dieser zeigte sich klinisch-neurologisch sowie elektroneurographisch ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 11:**

63-jähriger Patient mit einer seit 2007 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 50 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2008 begonnen. Sowohl klinisch-neurologisch als auch elektroneurographisch zeigte sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 12:**

77-jähriger Patient mit einer seit 2015 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 70 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen sowie eine Immuntherapie mit Methotrexat 15 mg/Woche. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2016 begonnen. Unter der oben genannten Therapie zeigte sich sowohl klinisch-neurologisch als auch elektroneurographisch eine deutliche Verschlechterung.

**Patient Nr. 13:**

44-jähriger Patient mit einer seit 2018 diagnostizierten MMN. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 60 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2018 begonnen. Unter dieser Therapie zeigte sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung zeigte sich sowohl klinisch-neurologisch als auch elektroneurographisch ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 14:**

61-jähriger Patient mit einer seit 2020 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Rekrutierung gezeigten klinischen Verschlechterung wurde das Dosisintervall auf 80 g über 2 Tage alle 3 Wochen verkürzt. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2020 begonnen. Bei zusätzlich bestehendem MGUS erhielt der Patient eine Therapie mit Rituximab bei seinem Hämatonkologen.

**Patient Nr. 15:**

58-jähriger Patient mit einer seit 2012 diagnostizierten MMN. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 40 g IVIG alle 2 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2012 begonnen. Unter der Therapie mit IVIG zeigte sich klinisch keine Verschlechterung.

**Patient Nr. 16:**

56-jähriger Patient mit einer seit 2008 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 30 g IVIG über 2 Tage alle 5 Wochen. Die Therapie mit der IVIG wurde im Jahr 2008 begonnen. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung zeigte sich sowohl klinisch als auch elektroneurographisch ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 17:**

71-jähriger Patient mit einer seit 2019 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG alle 4 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2019 begonnen. Unter der zum Zeitpunkt der Rekrutierung bestehenden Therapie zeigte sich klinisch-neurologisch ein stabiler Befund. Elektroneurographisch zeigte sich jedoch ein Befundprogress.

**Patient Nr. 18:**

68-jähriger Patient mit einer seit 2019 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 100 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2020 begonnen. Unter dieser Therapie zeigte sich klinisch-neurologisch ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 19:**

69-jährige Patientin mit einer seit 2005 diagnostizierten paraproteinämischen Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie vom IgM-Typ Lambda und positiven Anti-MAG-Antikörpern. Sie erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen. Sowohl klinisch-neurologisch als auch elektroneurographisch zeigte sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine deutliche Verschlechterung. Eine stationäre Rehabilitation wurde daher eingeleitet.

**Patient Nr. 20:**

61-jähriger Patient mit einer seit 2020 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 80 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Unter dieser Therapie zeigte sich klinisch-neurologisch ein stabiler Befund. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2020 begonnen.

**Patient Nr. 21:**

74-jähriger Patient mit einer seit 2003 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 150 g über 3 Tage alle 8 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2016 begonnen. Zwischen 2003 und 2016 erhielt der Patient eine Therapie mit Kortison. Unter der aktuellen Therapie mit IVIG zeigte sich klinisch-neurologisch ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 22:**

64-jährige Patientin mit einer seit 2017 diagnostizierten MADSAM. Sie erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 70 g IVIG über 2 Tage alle 4 Wochen. Unter dieser Therapie zeigte sich klinisch-neurologisch ein stabiler Befund. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2018 begonnen.

**Patient Nr. 23:**

57-jährige Patientin mit einer seit 2015 diagnostizierten CIDP. Sie erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 60 g IVIG über 2 Tage alle 6 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2021 begonnen. Zwischen 2015 und 2021 erhielt die Patientin eine Therapie mit Prednisolon und Azathioprin oral. Unter der IVIG-Therapie zeigte sich klinisch-neurologisch ein stabiler Befund.

**Patient Nr. 24:**

62-jähriger Patient mit einer seit 2007 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 50 g IVIG über 2 Tage alle 3 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2007 begonnen. Unter der Therapie mit IVIG zeigte sich sowohl klinisch-neurologisch als auch elektroneurographisch ein Befundprogress.

**Patient Nr. 25:**

78-jähriger Patient mit einer seit 2014 diagnostizierten CIDP. Er erhielt zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Therapie mit 40 g IVIG über 2 Tage alle 6 Wochen. Die Therapie mit IVIG wurde im Jahr 2014 begonnen. Unter der aktuellen Therapie zeigte sich klinisch-neurologisch ein stabiler Befund.

## **Gesunde Teilnehmer**

Die gesunden Kontrollprobanden sind Patienten von der neurologischen Normalstation mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Zudem wurden sie durch Aushänge und mündliche Empfehlung im klinischen oder universitären Umfeld rekrutiert und in den Räumlichkeiten des Universitätsklinikums Gießen untersucht. Voraussetzung für den Einschluss eines gesunden Kontrollprobanden waren eine unauffällige körperliche und klinisch-neurologische Untersuchung der Neuropathie (MER, Pallästhesie), eine leere Anamnese für neuromuskuläre Erkrankungen und ein unauffälliger elektrophysiologischer Befund.

Die Probanden wurden altersgematcht zum Patientenkollektiv ausgewählt. Die freiwillige Teilnahme wurde durch eine schriftliche Einverständniserklärung festgehalten.

Bei unserer Studie wurde der CSA-Wert als Hauptfaktor bei den Patienten und Kontrollprobanden gemessen. Da sich dieser Wert jedoch unabhängig vom Geschlecht verändert, wurden die Probanden nicht geschlechtgematcht zum Patientenkollektiv ausgewählt.

Insgesamt wurden  $N=10$  Probanden eingeschlossen, davon 3 Männer und 7 Frauen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Probanden 45-77 Jahre alt, der Mittelwert betrug  $57 \pm 9,4$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).

## **C. Hochauflösende Nervensonographie**

Zur Untersuchung aller Teilnehmer wurde ein hochauflösendes Sonographiegerät der Marke „Philips“ (EPIQ 7, Philips Medical Systems, Bothell, WA) mit einem Linearschallkopf (5-18 MHz) verwendet.

Bei den Patienten wurde auf der betont betroffenen Seite der N. medianus, N. ulnaris, N. radialis, C5, C6, C7, N. tibialis sowie N. peroneus untersucht.

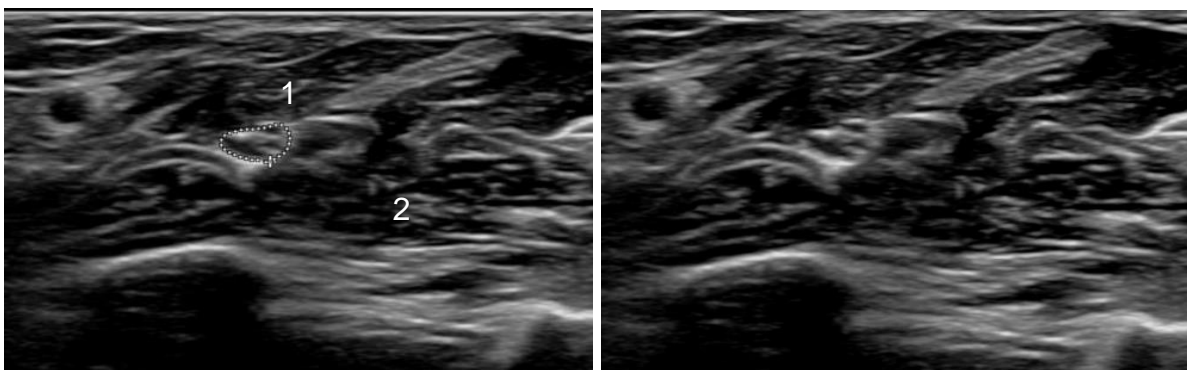
Die Aufnahmen der Nervensonographie erfolgten in entspannter Liegeposition in Rückenlage mit ausgestreckten Extremitäten in Supinationsstellung. Um einen besseren Zugang zur Fossa poplitea und somit zum N. tibialis und zum N. peroneus zu erhalten, wurden die Patienten auf der Gegenseite gelagert.

Bei der Nervensonographie als dynamisches Verfahren können die Parameter wie Fokus und Eindringtiefe während des Untersuchungsgangs verändert werden. Im Preset war die Eindringtiefe auf 3 cm eingestellt. Für eine optimale Darstellung der Nerven und Abgrenzung des Epineuriums, abhängig vom umliegenden Weichteilgewebe, wurde diese Einstellung bei Bedarf individuell angepasst.

Der Fokus des Bildes wurde auf die Höhe der Ober- und Untergrenze des zu untersuchenden Nervs gelegt. Die Verstärkung und der Tiefenausgleich wurden mittels Realtime iSCAN (AutoSCAN) als Funktion des Ultraschallgerätes automatisch optimiert (PHILIPS 2019). Mit der Messfunktion („trace function“) des Gerätes wurde der Nerv innerhalb des Epineuriums umfahren und die Nervenquerschnittsfläche (CSA-Wert) in  $\text{cm}^2$  berechnet.

Es wurde ein definierter Standard für die Sonde und Messposition eingehalten. Die Nerven Medianus, Ulnaris und Radialis wurden jeweils in zwei Positionen (Unterarm und Oberarm) untersucht. C5, C6 und C7 wurden in der Skalenuslücke untersucht. Der N. peroneus wurde am Caput fibulae und im Oberschenkel und der N. tibialis in der Fossa poplitea und im Tarsaltunnel untersucht. Die Abbildungen Nr. 3 -13 zeigen sonographische Bilder von jedem untersuchten Nerv in der Standardschnittebene.

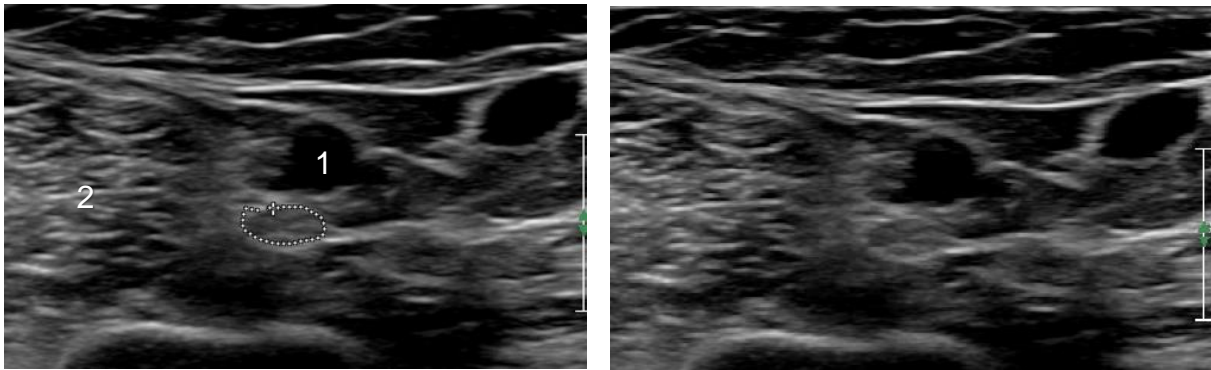
Zum Aufsuchen der Nerven dienten bestimmte anatomische Landmarken. Hier wurden beim N. medianus die A. brachialis ventral im Sulcus bicipitalis medialis als Landmarken im Oberarm benutzt. Im Unterarm wurden der N. medianus (M1) und der N. ulnaris (U1) zwischen oberflächlichen und tiefen Fingerflexoren gemessen. Der N. ulnaris wurde im Oberarm auf dem medialen Tricepskopf gesucht. (s. Abbildungen Nr. 3-6).



**Abbildung Nr. 3: N. medianus distal (M1):**

Darstellung des N. medianus im Unterarm bei einem gesunden Probanden.  
(CSA-Wert =  $0,064 \text{ cm}^2$ ), Normwert =  $0,08 \text{ cm}^2$ .

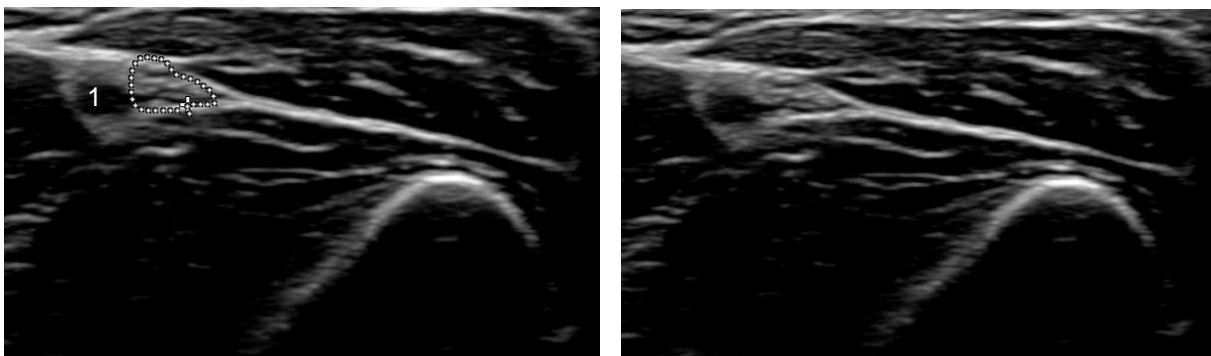
1. oberflächliche Flexoren,
2. tiefe Flexoren.



**Abbildung Nr. 4: N. medianus proximal (M2):**

Sonographische Darstellung des N. medianus im Oberarm bei einem gesunden Probanden. (CSA-Wert = 0,079 cm<sup>2</sup>). Normwert = 0,11 cm<sup>2</sup>.

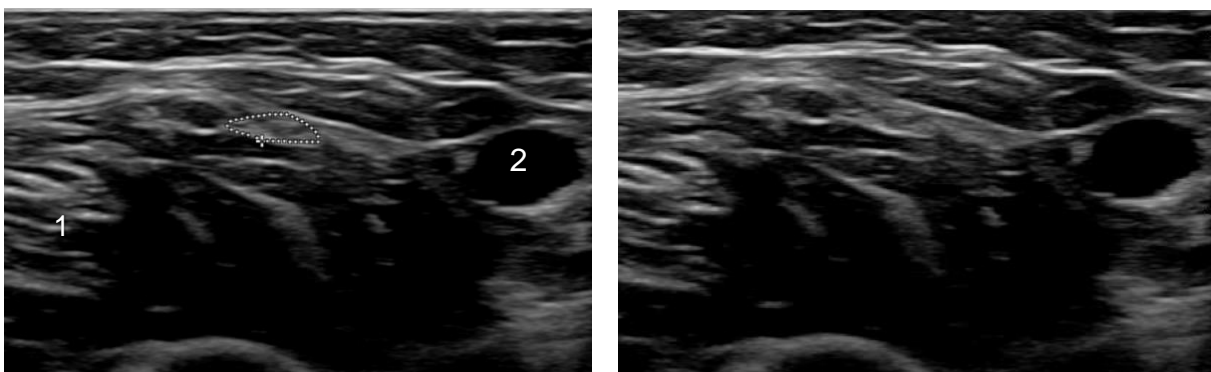
1. Arteria brachialis,
2. M. pronator teres.



**Abbildung Nr. 5: N. ulnaris distal (U1):**

Sonographische Darstellung des N. ulnaris im Unterarm bei einem gesunden Probanden. (CSA-Wert= 0,063 cm<sup>2</sup>). Normwert = 0,07 cm<sup>2</sup>.

1. A. ulnaris.

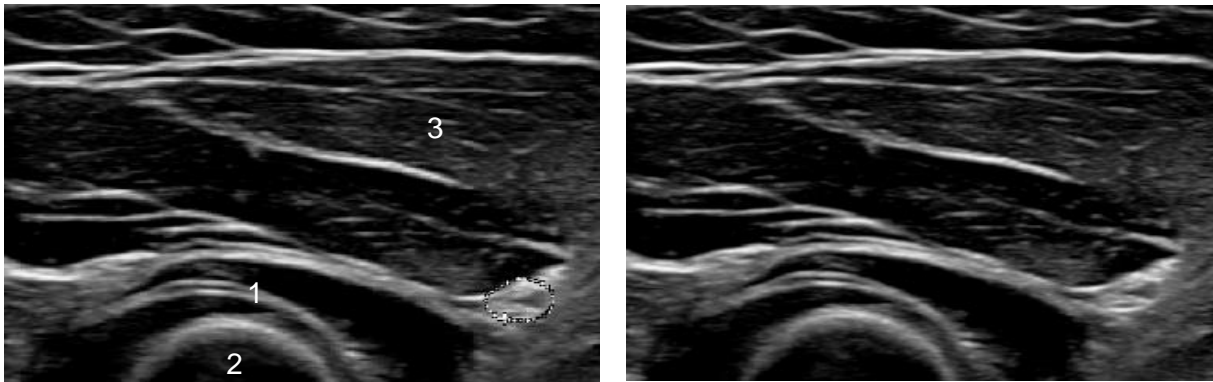


**Abbildung Nr. 6: N. ulnaris proximal (U2):**

Sonographische Darstellung des N. ulnaris im Oberarm bei einem gesunden Probanden. CSA-Wert = 0,063 cm<sup>2</sup>. Normwert = 0,09 cm<sup>2</sup>.

1. M. triceps brachii,
2. A. brachialis.

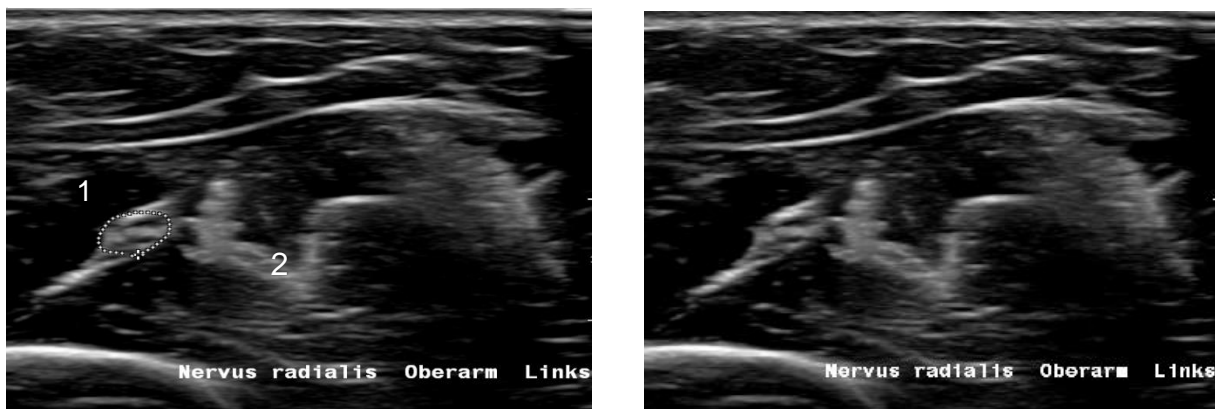
Der N. radialis wurde in der Ellenbeuge (R2) zwischen M. brachioradialis und M. brachialis aufgesucht. Im Unterarm (R1) wurde der N. radialis in Supinatordurchtritt aufgesucht (s. Abbildung Nr. 7-8).



**Abbildung Nr. 7: N. radialis distal (Unterarm) (R1):**

Sonographische Darstellung des N. radialis im Unterarm bei einem gesunden Probanden. (CSA-Wert = 0,071 cm<sup>2</sup>).

1. M. supinator,
2. Radius,
3. M. brachioradialis.

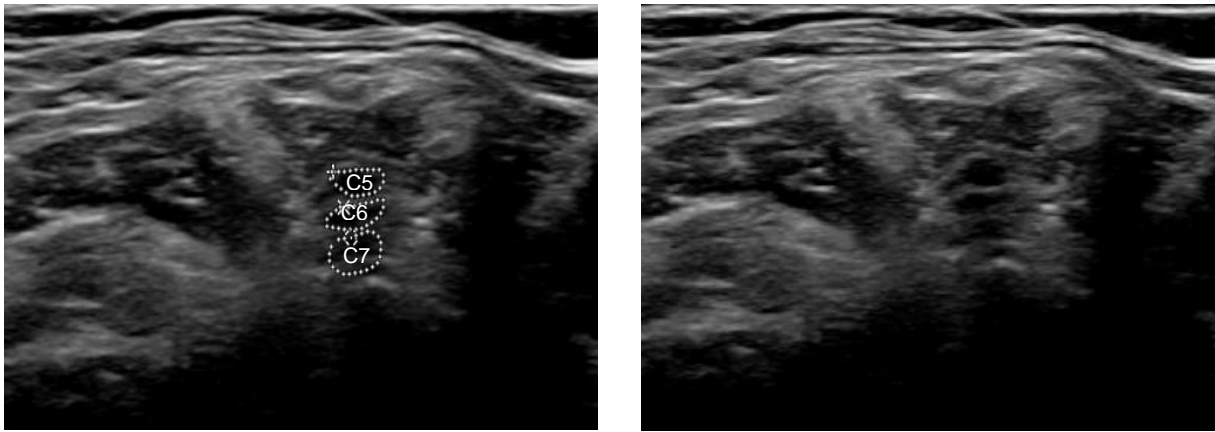


**Abbildung Nr. 8: N. radialis proximal (Oberarm) (R2):**

Sonographische Darstellung des N. radialis im Oberarm bei einem gesunden Probanden. (CSA-Wert = 0.082 cm<sup>2</sup>). Normwert = 0,9 cm<sup>2</sup>.

1. M. brachioradialis,
2. M. brachialis.

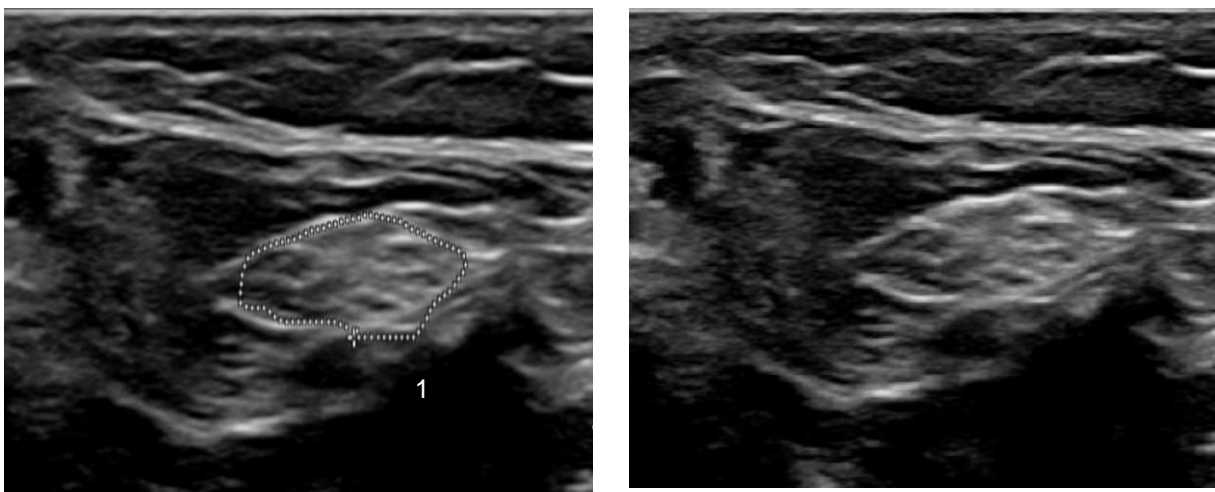
Die C5-, C6- und C7-Nervenwurzel wurden in der Skalenuslücke zwischen M. scalenus anterior und M. scalenus medius aufgesucht (s. Abbildung Nr. 9).



**Abbildung Nr. 9: C5, C6, C7:**

Darstellung der Nervenwurzel C5, C6 und C7 bei einem gesunden Probanden.  
 (CSA-Wert: C5 = 0,028 cm<sup>2</sup>; C6 = 0,028 cm<sup>2</sup> und C7 = 0,043 cm<sup>2</sup>).  
 Normwerte: C5 = 0,09 cm<sup>2</sup>, C6 = 0,09 cm<sup>2</sup>, C7 = 0,1 cm<sup>2</sup>.

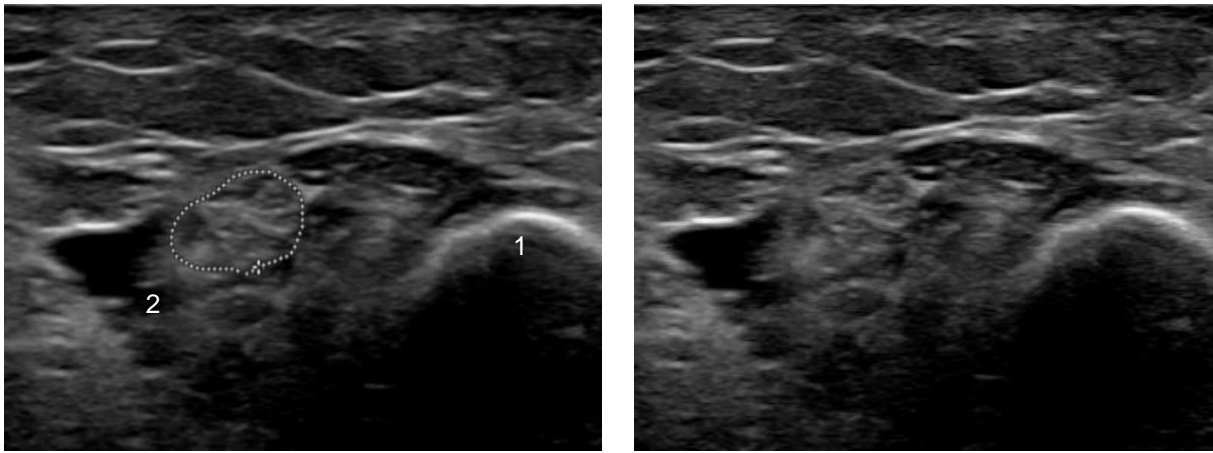
Der N. tibialis wurde in der Kniekehle (T2) in Fossa poplitea gemessen; hier wurde A. poplitea als anatomische Landmarke benutzt. Der distale Abschnitt des N. tibialis wurde im Tarsaltunnel gemessen (s. Abbildungen Nr. 10-11).



**Abbildung Nr. 10: N. tibialis (proximal) Kniekehle (T1):**

Sonographische Darstellung des N. tibialis bei einem gesunden Probanden.  
 (CSA-Wert = 0,257 cm<sup>2</sup>). Normwert = 0,35 cm<sup>2</sup>.

1. A. poplitea.

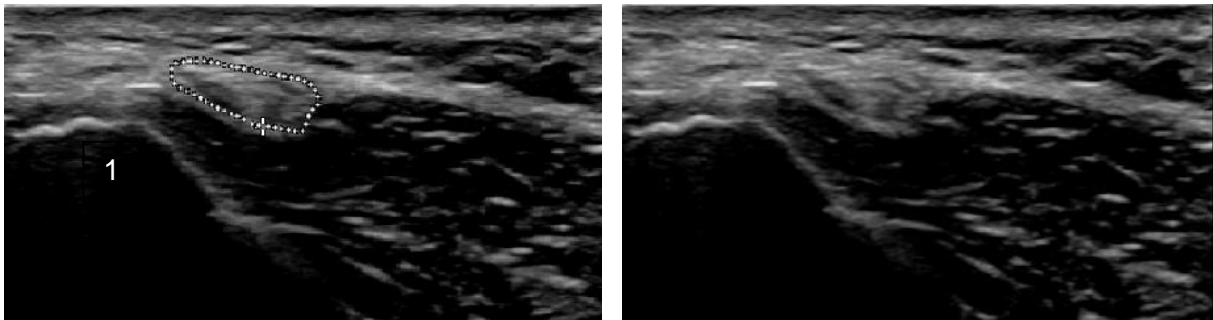


**Abbildung Nr. 11: N. tibialis distal (Tarsaltunnel) (T2):**

Sonographische Darstellung des N. tibialis im Tarsaltunnel bei einem gesunden Probanden. CSA-Wert = 0,266 cm<sup>2</sup>.

1. Maleolus medialis,
2. A. tibialis posterior und ihre Begleitvene.

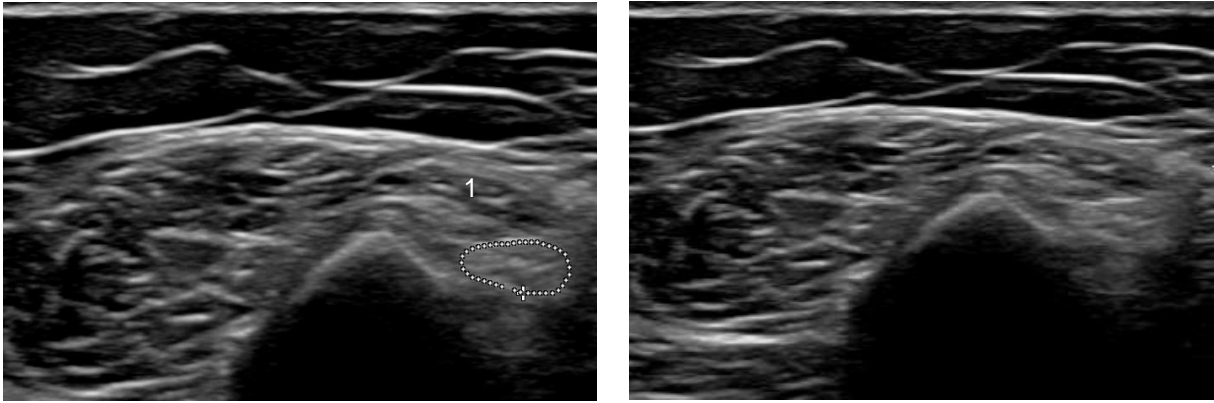
Der N. peroneus (P1) am Fibulakopf (Caput fibulae) (Abbildung 12) sowie distal der Ischiadicusbifurkation (Abbildung 13), unter dem Caput breve des M. biceps femoris gemessen (P2) (s. Abbildungen Nr. 12-13).



**Abbildung Nr. 12: N. peroneus (Caput fibulae) (P1):**

Sonographische Darstellung des N. peroneus bei einer gesunden Probandin. (CSA-Wert = 0,112 cm<sup>2</sup>). Normwert = 0,12 cm<sup>2</sup>.

1. Fibulakopf.



**Abbildung Nr. 13: N. peroneus proximal (Oberschenkel):**

Sonographische Darstellung des N. peroneus bei einem gesunden Probanden.  
(CSA-Wert = 0,129 cm<sup>2</sup>).

1. Caput breve des M. biceps femoris.

## D. Elektroneurographie

Die motorische und sensible ENG wurde mit einem mobilen Gerät („Nicolet Viking“, Natus Medical, Middleton, WI, USA) durchgeführt. Die gesunde Gruppe wurde zum sicheren Ausschluss einer Polyneuropathie untersucht. Untersucht wurden mittels motorischer Neurographie der N. tibialis, N. peroneus sowie N. ulnaris und N. medianus jeweils unilateral. Zudem wurden der N. medianus, N. ulnaris sowie N. suralis mittels sensibler Neurographie unilateral gemessen. Bei den Patienten wurden die aktuellen Werte der sensiblen und motorischen Elektroneurographie aus der Akte übernommen.

### Motorische Elektroneurographie:

Nerv	DML (Ableitdistanz)	DML	MSAP- Amplitude	NLG
N. medianus	7 cm	4,2 ms	8 mV	48 m/s (Unterarm) 55 m/s (proximal)
N. ulnaris	7 cm	3,5 ms	8 mV	50 m/s (Unterarm) 55 m/s (proximal)
N. radialis	10 cm	3,4 ms	8 mV	50 m/s
N. peroneus	8 cm	5,6 ms	5 mV	42 m/s
N. tibialis	8-10 cm	6 ms	8 mV	40 m/s

*Tabelle Nr. 6: Normwerte der distalen motorischen Latenz, der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und der Amplituden des Muskelsummenaktionspotenzials (MSAP) einer motorischen Neurographie beim Erwachsenen.*

### Elektroneurographie des N. medianus:

Die Ableitelektrode wurden über dem Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis platziert. Die Referenzelektrode wurde über den elektrisch weitgehend inaktiven Regionen, z. B. Fingergelenk des Daumens, platziert. Die Erdelektrode befand sich auf der palmaren Seite der Hand, zwischen Ableit- und Referenzelektrode. Die Stimulation erfolgte bipolar mit einem Reizblock. Der erste Stimulationspunkt war am Handgelenk ulnar der Sehne des M. flexor carpi radialis 6 cm von der Ableitelektrode entfernt. Der zweite Stimulationspunkt war in der Ellenbeuge medial des Bizepsansatzes. Die Stimulationsdauer betrug 0,2 ms. Die Stimulation in mA wurde in langsamen Schritten gesteigert, bis keine Amplitudenzunahme des MSAP mehr zu verzeichnen war. Anschließend wurden weitere 10 – 20 % der Intensität hinzugefügt,

um eine supramaximale Stimulation zu erreichen. Der Abstand zwischen den Stimulationspunkten wurde vermessen. Die Markierungen der Potenziale wurden auf dem Bildschirm jeweils auf den Beginn des Antwortpotenzials und auf die negative und positive Spitze (peak-to-peak-Amplitude) geschoben und das Gerät berechnete die DML, die Amplitude des Muskelsummenaktionspotenzials (MSAP) und die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

### **Elektroneurographie des N. ulnaris:**

Die Ableitelektrode wurden über dem Muskelbauch des M. abductor digiti minimi und die Referenzelektrode wurde über den elektrisch weitgehend inaktiven Regionen, z. B. Kleinfingerendgelenk platziert. Die Erdelektrode befand sich auf der palmaren Seite der Hand, zwischen Ableit- und Referenzelektrode. Der erste Stimulationspunkt war am Handgelenk unmittelbar radial der Sehne des M. flexor carpi ulnaris 6 cm von der Ableitelektrode entfernt. Der zweite Stimulationspunkt war distal des Sulcus N. ulnaris am Ellbogen. Die Stimulationsdauer betrug 0,2 ms. Die Stimulation in mA wurde in langsamen Schritten gesteigert, bis keine Amplitudenzunahme des MSAP mehr zu verzeichnen war. Anschließend wurden weitere 10 – 20 % der Intensität hinzugefügt, um eine supramaximale Stimulation zu erreichen.

Der Abstand zwischen den Stimulationspunkten wurde vermessen. Die Markierungen der Potenziale wurden auf dem Bildschirm jeweils auf den Beginn des Antwortpotenzials und auf die negative und positive Spitze (peak-to-peak-Amplitude) geschoben und das Gerät berechnete die DML, die Amplitude des MSAP und die NLG.

### **Elektroneurographie des N. tibialis:**

Die Ableitelektrode wurde in das Fußgewölbe über dem M. abductor hallucis brevis und dem M. flexor hallucis brevis angebracht. Die Referenzelektrode wurde am Großzehengrundgelenk als elektrisch inaktiven Knochenvorsprung angebracht. Die Erdelektrode befand sich auf dem Fußrücken, zwischen Ableit- und Referenzelektrode.

Der erste Stimulationspunkt war am Sprunggelenk über dem Nerven, seitlich des Malleolus medialis in einem definierten Abstand von 9 cm oberhalb der Ableitelektrode. Die Stimulationsdauer betrug 0,2 ms. Die Stimulation in mA wurde in langsamen Schritten gesteigert, bis keine Amplitudenzunahme des MSAP mehr zu verzeichnen war. Anschließend wurden weitere 10 – 20 % der Intensität hinzugefügt, um eine supramaximale Stimulation zu erreichen. Der zweite Stimulationspunkt befand sich in der Fossa poplitea. Auch hier erfolgte eine supramaximale Reizung. Der Abstand zwischen den Stimulationspunkten wurde vermessen. Die

Markierungen der Potenziale wurden auf dem Bildschirm jeweils auf den Beginn des Antwortpotenzials und auf die negative und positive Spitze (peak-to-peak-Amplitude) geschoben und das Gerät berechnete die DML, die Amplitude des MSAP und die NLG.

### **Elektroneurographie des N. peroneus**

Die Ableitelektrode wurde über dem Muskelbauch des M. extensor digitorum brevis angebracht. Die Referenzelektrode wurde auf dem Kleinzehengrundgelenk als elektrisch inaktiven Knochenvorsprung angebracht. Der erste Stimulationspunkt war am distalen Unterschenkel bzw. proximalen Fußrücken, unmittelbar lateral der Sehne des M. tibialis anterior. Der zweite Stimulationspunkt war unmittelbar distal des Caput fibulae. Die Stimulationsdauer betrug 0,2 ms. Die Stimulation in mA wurde in langsamen Schritten gesteigert, bis keine Amplitudenzunahme des MSAP mehr zu verzeichnen war. Anschließend wurden weitere 10 – 20 % der Intensität hinzugefügt, um eine supramaximale Stimulation zu erreichen.

Der Abstand zwischen den Stimulationspunkten wurde vermessen. Die Markierungen der Potenziale wurden auf dem Bildschirm, jeweils auf den Beginn des Antwortpotenzials und auf die negative und positive Spitze (peak-to-peak-Amplitude) geschoben und das Gerät berechnete die DML die Amplitude des MSAP und die NLG.

### **Sensible Elektroneurographie:**

Die sensible Neurographie ist die Messung sensibler Nervenaktionspotenziale (SNAP) in orthodromer oder antidromer Technik nach Stimulation des Nervs oder der Haut. Unter orthodromer Technik versteht man eine Reizung der Haut im Versorgungsgebiet eines Nervs und die Ableitung des SNAP proximal über dem zugehörigen gemischten oder sensiblen Nerven mit Oberflächen- oder Nadelelektroden. Die antidrome Technik basiert auf der elektrischen Reizung des Nervs in seinem proximalen Abschnitt und der Ableitung des SNAP in seinem distalen Abschnitt oder aus dem von dem Nerven versorgten Hautareal. Zwischen orthodromer und antidromer Technik bestehen hinsichtlich Latenz und NLG keine Unterschiede. Die Amplitude des SNAP ist die Summe der elektrischen Aktivität aller erregten sensiblen Nervenfasern und damit ein Maß für die Zahl der erregten Nervenfasern. Bei der orthodromen Ableitung mit Oberflächenelektroden ist die Amplitude kleiner als bei der antidromen Technik. Die sensible NLG kann sowohl bei Stimulation des Nervs an zwei unterschiedlichen Punkten als auch – anders als die motorische NLG – zwischen Stimulations- und Ableitort bestimmt werden, da zwischen Nerv und Endorgan keine Endplatte zwischengeschaltet ist (6).

<b>Nerv</b>	<b>Ableitdistanz</b>	<b>NLG</b>	<b>SNAP</b>
<b>N. medianus</b>	7*/14 cm	45 m/s	12 $\mu$ V
<b>N. ulnaris</b>	7*/14 cm	50 m/s	15 $\mu$ V
<b>N. suralis</b>	14 cm	42 m/s	10 $\mu$ V

*Tabelle Nr. 7: Normwerte der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), Ableitdistanz der Amplituden der (SNAPs) bei der sensiblen Elektroneurographie.*

### **Sensible Neurographie des N. medianus:**

Die Ableitelektrode wurde auf der palmaren Seite der proximalen Phalanx des Zeigefingers platziert. Die Referenzelektrode wurde über den elektrisch weitgehend inaktiven Regionen, hier Ringfingerendgelenk, angebracht. Die Erdelektrode befand sich auf der palmaren Seite der Hand, zwischen Ableit- und Referenzelektrode. Der Stimulationspunkt befand sich am Handgelenk zwischen den Sehnen der Mm. flexor carpi radialis und palmaris longus.

### **Sensible Neurographie des N. ulnaris:**

Die Ableitelektrode wurde am Handgelenk, unmittelbar radial der Sehne des M. flexor carpi ulnaris platziert. Die Referenzelektrode wurde über den elektrisch weitgehend inaktiven Regionen, z. B. Kleinfingerendgelenk, angebracht. Die Erdelektrode befand sich auf der palmaren Seite der Hand zwischen Ableit- und Referenzelektrode. Der Stimulationspunkt war am Handgelenk unmittelbar radial der Sehne des M. flexor carpi ulnaris.

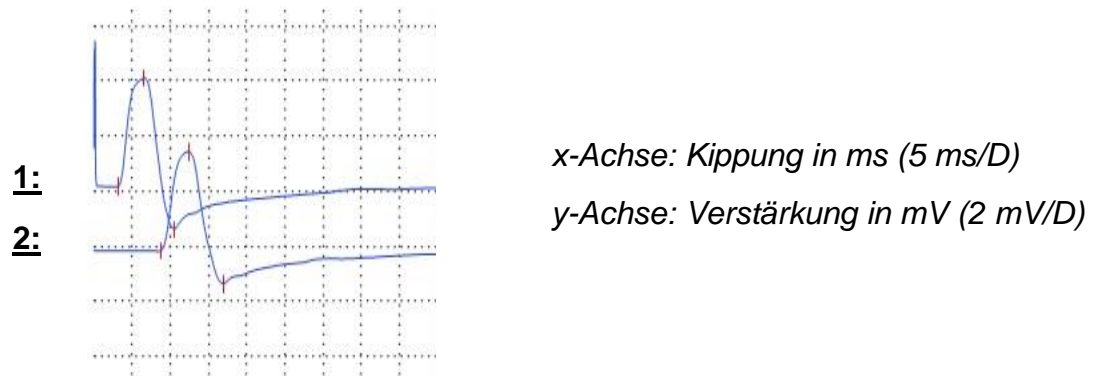
### **Sensible Neurographie des N. suralis:**

Die Ableitelektrode wurde hinter dem Malleolus lateralis angebracht. Die Referenzelektrode wurde auf dem Kleinzehengrundgelenk als elektrisch inaktiver Knochenvorsprung angebracht. Die Erdelektrode befand sich an der Achillessehne.

Der Stimulationspunkt war über der Dorsalseite des unteren Drittels des Unterschenkels, knapp lateral der Mittellinie, etwa 14 cm oberhalb der Ableitelektroden.

Die Abbildungen Nr. 14 - 20 zeigen motorische und sensible Neurographiebefunde der gesunden Nerven. Die Tabellen 8 - 13 zeigen die Messwerte der motorischen und sensiblen Neurographie der gesunden Nerven.

**Abbildung Nr. 14: Motorische Neurographie eines gesunden N. medianus:**

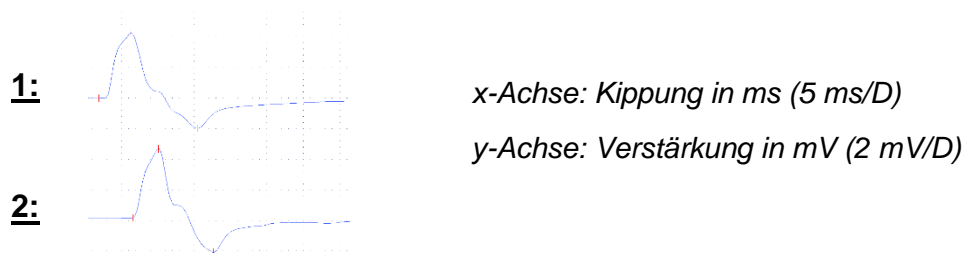


**Abbildung Nr. 14: Motorische Neurographie des N. medianus:** Biphasisches Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) des N. medianus rechts eines gesunden 44-jährigen Mannes, gemessen am Unterarm (1) und Ellenbogen (2).

Rechts Motorisch Medianus					
Gebiete	Lat [ms]	Amp pp [mV]	Dur [ms]	Area [ms*mV]	Stim [mA]
Hdgl.	3.74	5.8	25.9	23.2	41.2
Ellbg.	8.28	14.8	65.3	84.6	88.4

*Tabelle Nr. 8: Messwerte der motorischen Neurographie des N. medianus an der jeweiligen Messposition mit distal motorischer Latenz (DML), der Amplitude des MSAP sowie Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).*

**Abbildung Nr. 15: Motorische Neurographie eines gesunden N. ulnaris:**

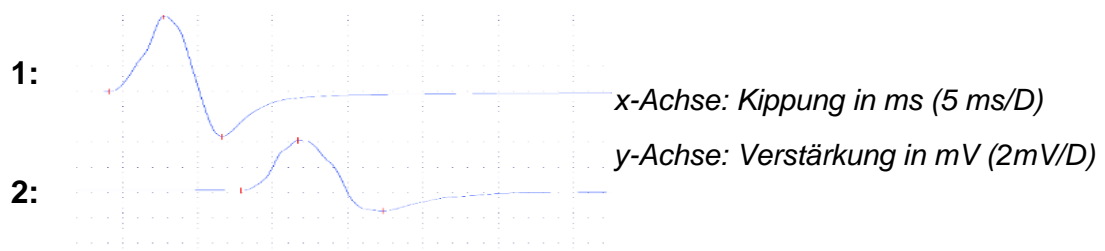


**Abbildung Nr. 15: Motorische Neurographie des N. ulnaris:** Biphasisches Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) des N. ulnaris rechts eines gesunden 44-jährigen Mannes, gemessen am Unterarm (1) und Ellenbogen (2).

Rechts Motorisch Ulnaris					
Gebiete	Lat [ms]	Amp pp [mV]	Dur [ms]	Area [ms*mV]	Stim [mA]
Hdgl.	1.94	15.6	72.6	90.2	52.0
Un. Ellbg.	6.58	16.9	--	--	57.4

Tabelle Nr. 9: Messwerte der motorischen Neurographie des N. ulnaris an der jeweiligen Messposition mit distal motorischer Latenz (DML), der Amplitude des MSAP sowie der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

**Abbildung Nr. 16: Motorische Neurographie eines gesunden N. tibialis:**

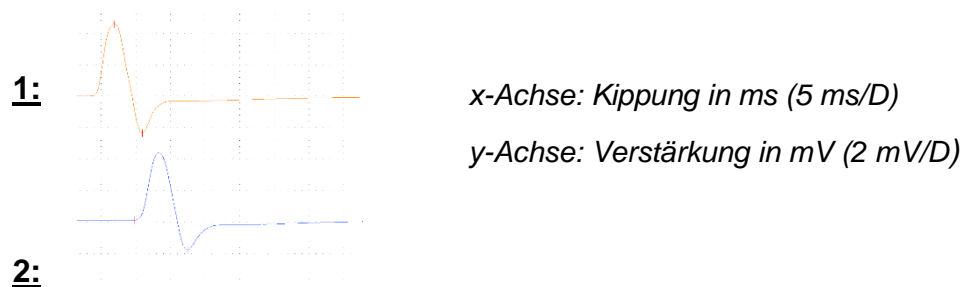


**Abbildung Nr. 16: Motorische Neurographie des N. tibialis:** Biphasisches Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) des N. tibialis rechts eines gesunden 44-jährigen Mannes, gemessen am Malleolus medialis (1) und Fossa poplitea (2).

Rechts Motorisch Tibialis					
Gebiete	Lat [ms]	Amp pp [mV]	Dur [ms]	Area [ms*mV]	Stim [mA]
Knöchel	4.13	23.8	48.8	86.4	37.2
Knie	12.9	13.9	32.6	64.7	80.8

Tabelle Nr. 10: Messwerte der motorischen Neurographie des N. tibialis an der jeweiligen Messposition mit distal motorischer Latenz (DML), der Amplitude des MSAP sowie der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

**Abbildung Nr. 17: Motorische Neurographie eines gesunden N. peroneus:**

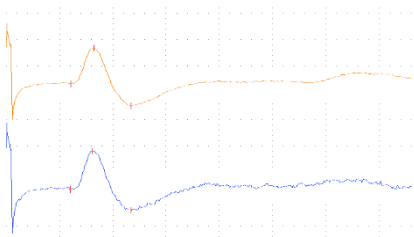


**Abbildung Nr. 17: Motorische Neurographie des N. tibialis:** Biphasisches Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) des N. peroneus rechts eines gesunden 44-jährigen Mannes, gemessen am distalen Unterschenkel bzw. proximalen Fußrücken, unmittelbar lateral der Sehne des M. tibialis anterior (1). Der zweite Stimulationspunkt war unmittelbar distal des Caput fibulae (2).

Rechts Motorisch Peroneus					
Gebiete	Lat [ms]	Amp pp [mV]	Dur [ms]	Area [ms*mV]	Stim [mA]
Knöchel	3.65	17.3	--	--	85.2
Fib. Köpf.	9.85	15.4	40.9	59.5	36.8

Tabelle Nr. 11: Messwerte der motorischen Neurographie des N. peroneus an der jeweiligen Messposition mit distal motorischer Latenz (DML), der Amplitude des MSAP sowie der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

**Abbildung Nr. 18: Sensible Neurographie eines gesunden N. medianus:**



x-Achse: Kippung in ms (2 ms/D)

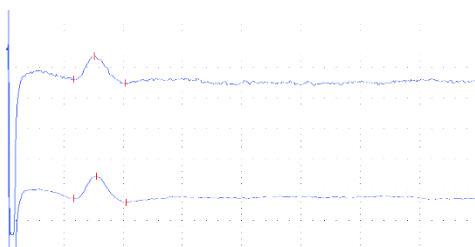
y-Achse: Verstärkung in µV (20 µV/D)

Abbildung Nr.18: **Sensible Neurographie eines gesunden N. medianus:** Sensible Neurographie des N. medianus rechts eines gesunden 44-jährigen Mannes, gemessen an der palmaren Seite der proximalen Phalanx des Zeigefingers.

Rechts Sensorisch Medianus						
Gebiete	Lat [ms]	Dist [mm]	CV [m/s]	Amp [µV]	Stim [mA]	Temp [°C]
Hdgl. - Dig II*	2.42	175	72.3	43.5	13.2	
Hdgl. - Dig II	2.40		--	44.2	13.2	

Tabelle Nr. 12: Messwerte der sensiblen Neurographie des N. medianus mit der Amplitude des SNAP sowie der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

**Abbildung Nr. 19: Sensible Neurographie eines gesunden N. ulnaris:**



x-Achse: Kippung in ms (2 ms/D)

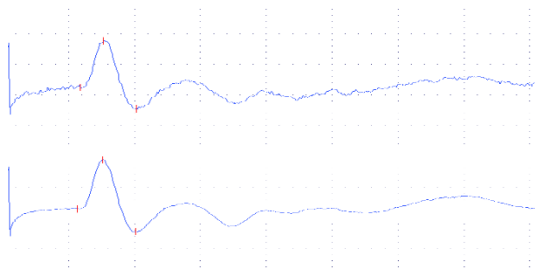
y-Achse: Verstärkung in µV (20 µV/D)

Abbildung Nr.19: **Sensible Neurographie eines gesunden N. ulnaris:** Sensible Neurographie des N. ulnaris rechts eines gesunden 44-jährigen Mannes, gemessen an der palmaren Seite des proximalen Phalanx des Kleinfingers.

Achse: Kippung in ms

y-Achse: Verstärkung in µV

**Abbildung Nr. 20: Sensible Neurographie eines gesunden N. suralis:**



x-Achse: Kippung in ms (2 ms/D)

y-Achse: Verstärkung in  $\mu\text{V}$  (20  $\mu\text{V}/\text{D}$ )

Abbildung Nr.20: **Sensible Neurographie eines gesunden N. suralis:** Sensible Neurographie des N. suralis rechts eines gesunden 44-jährigen Mannes, gemessen hinter dem Malleolus lateralis.

Rechts Sensorisch Suralis						
Gebiete	Lat [ms]	Dist [mm]	CV [m/s]	Amp [ $\mu\text{V}$ ]	Stim [mA]	Temp [ $^{\circ}\text{C}$ ]
U-Schenkel - Lat. Malleolus	<b>2.33</b>		--	<b>17.7</b>	<b>19.5</b>	
U-Schenkel - Lat. Malleolus*	<b>2.33</b>	<b>125</b>	<b>53.6</b>	<b>17.2</b>	<b>19.5</b>	

Tabelle Nr. 13: Messwerte der sensiblen Neurographie des N. suralis mit der Amplitude des SNAP sowie der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

## **E. Statistik**

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software „SPSS Statistics“ (IBM, Version 29.0 für Windows) durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Patienten mit paraproteinämischer Neuropathie (n=2), MADSAM (n=2) und CIDP (n=14) zusammengeführt.

Um die Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Koeffizient berechnet. Eine einfaktorielle Anova wurde berechnet, um Unterschiede zwischen Probanden und Patienten zu identifizieren (Alter, Geschlecht, NLG, DML, MSAP, SNAP, sNLG und CSA). Um weitere Zusammenhänge zu identifizieren wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Post-hoc-Tests (LSD) wurden berechnet, um Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Gruppen (Probanden, Patienten (CIDP, MMN)) aufzuzeigen. Zusammenhänge zwischen neurophysiologischen Parametern in der Patientengruppe wurden mittels Korrelationen untersucht. Alle Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SEM) bei Normalverteilung und als Median und Interquartilsabstand (interquartile range; IQR) im Falle nicht normalverteilter Daten dargestellt. Das Alpha-Niveau wurde auf 0.05 festgesetzt, sodass  $p < 0.05$  als signifikant galt.

## **F. Ethikvotum**

Die lokale Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigte die Durchführung des Projektes (Aktenzeichen 219/12). Es wurde das Einverständnis schriftlich auf dem für die Studie angefertigten Aufklärungsbogen nach Deklaration von Helsinki festgehalten, siehe Anhang.

## V. Ergebnisse

### - Nervenphonographie:

Eingeschlossen wurden 25 Patienten (18 Patienten mit CIDP und 7 Patienten mit MMN). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 9,080 Jahre, die mittlere Therapiedauer betrug 7,680 Jahre.

Alle der untersuchten Nerven wurden ausgewertet (N. medianus, N. ulnaris, N. radialis, C5, C6, C7, N. peroneus sowie N. tibialis).

Die Patienten mit immunvermittelter Neuropathie und die Kontrollprobanden unterscheiden sich bezüglich der CSA-Werte deutlich. Die CSA-Werte untersuchter Nerven der Patienten sind signifikant höher als die der gesunden Kontrollprobanden, Ausnahme hier sind die CSA-Werte der untersuchten Nerven an den unteren Extremitäten (N. tibialis und N. peroneus), der distale Abschnitt des N. radialis sowie C6 und C7.

Patienten	Mittelwert +/- SER	Probanden	Mittelwert +/- SER	Statistik (ANOVA)
M1	,12580 +/- ,043628	M1	,08130 +/- ,021741	F= 3,867, p=,018
M2	,23608 +/- ,118072	M2	,10860 +/- ,024010	F= 4,528, p= ,010
U1	,12600 +/- ,037843	U1	,07530 +/- ,026081	F= 8,328, p=,000
U2	,18425 +/- ,094944	U2	,08640 +/- ,026103	F= 4,292, p= ,012
R1	,10585 +/- ,063566	R1	,07300 +/- ,020418	F= 1,374, p= ,273
R2	,18048 +/- ,122315	R2	,07940 +/- ,010606	F=2,311, p= ,096
P1	,19208 +/- ,085191	P1	,16240 +/- ,081639	F= ,327, p= ,806
P2	,17504 +/- ,07505	P2	,19080 +/- ,071110	F=3,858, p= ,019
T1	,54796 +/- ,216096	T1	,43710 +/- ,146381	F=1,448, p= ,248
T2	,21924 +/- ,111754	T2	,23190 +/- ,115062	F=3,248, p= ,035
C5	,08796 +/- ,039411	C5	,04620 +/- ,017139	F=4,026, p= ,016
C6	,09224 +/- ,063614	C6	,07170 +/- ,056641	F= ,771, p= ,519
C7	,13264 +/- ,177196	C7	,05430 +/- ,026162	F= 10,149, p= ,000

Tabelle Nr. 14: CSA-Mittelwert der verschiedenen Nervenabschnitte bei den Patienten und Probanden sowie die statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen an unterschiedlichen Nervenabschnitten.

## A. Interpretation:

- 1- N. medianus: Im Vergleich zu den Probanden waren die CSA-Werte bei den Patienten sowohl im proximalen als auch in distalen Abschnitt des N. medianus signifikant größer. (M1 (N. medianus distal):  $F=9,374$ ,  $p=0,004$ ; M2 (N. medianus proximal):  $F= 11,274$ ,  $p=0,002$ ) (s. Abbildungen 21 - 22).



**Abbildung Nr. 21: Pathologischer N. medianus:**

Pathologischer N. medianus im distalen Abschnitt (Unterarm) bei einer Patientin mit MADSAM (CIDP) mit einem CSA-Wert vom 0,169 cm<sup>2</sup>.



**Abbildung Nr. 22: Pathologischer N. medianus:**

Pathologischer N. medianus im proximalen Abschnitt (Oberarm) bei einer Patientin mit MADSAM (CIDP) mit einem CSA-Wert vom 0,439 cm<sup>2</sup>.

:

- 2- N. ulnaris: Im Vergleich zu den Probanden waren die CSA-Werte bei den Patienten sowohl im proximalen als auch im distalen Abschnitt des N. ulnaris signifikant größer. U1 (N. ulnaris distal):  $F = 14,963$ ,  $p < 0,001$ ; U2 (N. ulnaris proximal):  $F = 10,132$ ,  $p = 0,003$  (s. Abbildungen 23 - 24).



**Abbildung Nr. 23: Pathologischer N. ulnaris:**

Pathologischer N. ulnaris im distalen Abschnitt (Unterarm) bei einem Patienten mit MMN mit einem CSA-Wert von 0,143 cm<sup>2</sup>.



**Abbildung Nr. 24: Pathologischer N. ulnaris:**

Pathologischer N. ulnaris im proximalen Abschnitt (Oberarm) bei einem Patienten mit CIDP mit einem CSA-Wert von 0,218 cm<sup>2</sup>.

- 3- N. radialis: Im Vergleich zu den Probanden waren die CSA-Werte bei den Patienten im proximalen Abschnitt des N. radialis signifikant höher. Die CSA-Werte im distalen Abschnitt waren jedoch nicht signifikant höher. (R1 (N. radialis distal):  $F= 2,502$ ,  $p=0,125$ ; R2 (N. radialis proximal):  $F= 6,688$ ,  $p = 0,014$ ). (s. Abbildungen 25-26).



**Abbildung Nr. 25: Pathologischer N. radialis:**

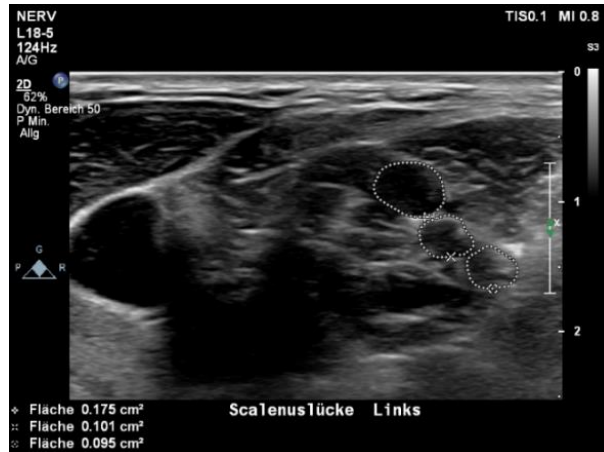
Pathologischer N. radialis im proximalen Abschnitt (Oberarm) bei einem Patienten mit CIDP mit einem CSA-Wert vom 0,361 cm<sup>2</sup>.



**Abbildung Nr.26: Pathologischer N. radialis:**

Pathologischer N. radialis im distalen Abschnitt (Unterarm) bei einem Patienten mit CIDP mit einem CSA-Wert vom 0,307 cm<sup>2</sup>.

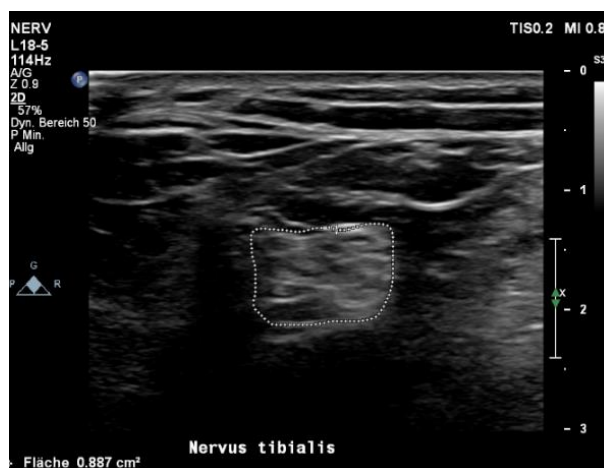
- 4- C5, C6 und C7: Im Vergleich zu den Kontrollprobanden waren die CSA-Werte bei den Patienten in C5 signifikant höher. Die CSA-Werte in C6 und C7 waren jedoch nicht signifikant höher. (C5:  $F = 10,297$ ,  $p = 0,003$ ; C6:  $F = 789$ ,  $p = ,381$ ; C7:  $F = 1,904$ ,  $p = ,177$ ). (s. Abbildung 27).



**Abbildung Nr. 27: Pathologischer C5:**

Pathologischer C5 bei einem Patienten mit MMN mit einem CSA-Wert von  $0,175 \text{ cm}^2$ .

- 5- N. tibialis: Im Vergleich zu den Kontrollprobanden waren die CSA-Werte bei den Patienten sowohl im proximalen Abschnitt als auch im distalen Abschnitt des N. tibialis nicht signifikant grösser. T1 (N. tibialis proximal: Kniekehle):  $F = 2,205$ ,  $p = ,147$ ; T2 (N. tibialis distal: Tarsaltunnel):  $F = 090$ ,  $p = ,766$ ) (s. Abbildungen 28 - 29).



**Abbildung Nr. 28: Pathologischer N. tibialis:**

Pathologischer N. tibialis im proximalen Abschnitt (Kniekehle) bei einem Patienten mit einer seit 2007 diagnostizierten CIDP mit einem CSA-Wert von  $0,887 \text{ cm}^2$ .



**Abbildung Nr. 29: Pathologischer N. tibialis:**

Pathologischer N. tibialis im distalen Abschnitt (Tarsaltunnel) bei dem gleichen Patienten wie in Abbildung 28 mit einem CSA-Wert vom 0,402 cm<sup>2</sup>.

6- N. peroneus: Im Vergleich zu den Kontrollprobanden waren die CSA-Werte bei den Patienten in den untersuchten Nervenabschnitten nicht signifikant vergrößert.

P1 (N. peroneus proximal Oberschenkel):  $F = 887$ ,  $p = ,353$ ; P2 (N. peroneus Caput fibulae):  $F = 324$ ,  $p = ,573$  (s. Abbildungen 30 - 31).



**Abbildung Nr. 30: Pathologischer N. peroneus:**

Pathologischer N. peroneus im proximalen Abschnitt (Oberschenkel) bei einem Patienten mit einer seit 2003 diagnostizierten CIDP mit einem CSA-Wert von 0,361 cm<sup>2</sup>.



**Abbildung Nr. 31: Pathologischer N. peroneus:**

Pathologischer N. peroneus am Caput fibulae bei dem gleichen Patienten wie in Abbildung 30 mit einem CSA-Wert von 0,288 cm<sup>2</sup>.

- 7- Der Post-hoc-Test (LSD) zeigte signifikant größere CSA-Werte für den Untersuchungspunkt M1 ( $p = 0.003$ ) und M2 ( $p = 0.001$ ) bei CIDP-Patienten im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern. Bei MMN-Patienten ist der N. medianus am Oberarm tendenziell größer als bei den gesunden Teilnehmern, das Signifikanzlevel wurde allerdings nicht erreicht ( $p=0.060$ ). (siehe Tabelle Nr. 15)

Abhängige Variable	(I) Erkrankt	(J) Erkrankt	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
<b>M1</b>	Probanden	CIDP	-,050347*	,015454	,003**
		MMN	-,032075	,018394	,091
	<b>CIDP</b>	Probanden	,050347*	,015454	,003**
		MMN	,018272	,016626	,280
	MMN	Probanden	,032075	,018394	,091
Abhängige Variable	(I) Erkrankt	(J) Erkrankt	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
<b>M2</b>	Probanden	CIDP	-,143576*	,040225	,001**
		MMN	-,093275	,047878	,060
	<b>CIDP</b>	Probanden	,143576*	,040225	,001**
		MMN	,050301	,043275	,254
	MMN	Probanden	,093275	,047878	,060
		CIDP	-,050301	,043275	,254

Tabelle Nr. 15: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten des N. medianus (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe  $<0.05$  signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe  $<0.01$  signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe  $<0.001$  signifikant).

8- Im Post-hoc-Test (LSD-Test) waren die CSA-Werte in beiden Abschnitten des N. ulnaris (U1, U2) bei den Patienten mit CIDP (U1: p = 0,000; U2: p = 0,004) und MMN (U1: p = 0,048; U2: p = 0,038) im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant höher (siehe Tabelle Nr. 16).

Abhängige Variable	(I) Erkrankt	(J) Erkrankt	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
<b>U1</b>	Probanden	CIDP	-,058994*	,013522	<b>,000***</b>
		MMN	-,033075*	,016094	,048
	<b>CIDP</b>	Probanden	<b>,058994*</b>	,013522	<b>,000***</b>
		MMN	,025919	,014547	,084
	<b>MMN</b>	Probanden	<b>,033075*</b>	,016094	<b>,048*</b>
		CIDP	-,025919	,014547	,084
<b>U2</b>	Probanden	CIDP	-,104413*	,033288	<b>,004**</b>
		MMN	-,084725*	,039170	<b>,038**</b>
	<b>CIDP</b>	Probanden	<b>,104413*</b>	,033288	<b>,004**</b>
		MMN	,019688	,035758	,586
	<b>MMN</b>	Probanden	<b>,084725*</b>	,039170	<b>,038**</b>
		CIDP	-,019688	,035758	,586

Tabelle Nr. 16: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten des N. ulnaris (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.05 signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.01 signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.001 signifikant).

- 9- Im Post-hoc-Test (LSD-Test) waren die CSA-Werte der C5-Wurzel bei den Patienten mit CIDP im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant höher ( $p = 0,002$ ). (siehe Tabelle Nr. 17.)

Abhängige Variable	(I) Erkrankt	(J) Erkrankt	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
C5	Probanden	CIDP	<b>-,047153*</b>	,013801	<b>,002**</b>
		MMN	-,030300	,016426	,074
	CIDP	Probanden	<b>,047153*</b>	,013801	<b>,002**</b>
		MMN	,016853	,014847	,265
	MMN	Probanden	,030300	,016426	,074
		CIDP	-,016853	,014847	,265

Tabelle Nr. 17: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten der C5-Wurzel (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.05 signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.01 signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.001 signifikant).

- 10- In dem Post-hoc-Test (LSD-Test) waren die CSA-Werte des proximalen Abschnitts des N. radialis bei den Patienten mit CIDP im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant höher ( $p = 0,018$ ) (siehe Tabelle Nr. 18).

Abhängige Variable	(I) Erkrankt	(J) Erkrankt	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
R2	Probanden	CIDP	<b>-,105247*</b>	,042220	<b>,018*</b>
		MMN	-,092225	,050252	,076
	CIDP	Probanden	<b>,105247*</b>	,042220	<b>,018*</b>
		MMN	,013022	,045422	,776
	MMN	Probanden	,092225	,050252	,076
		CIDP	-,013022	,045422	,776

Tabelle Nr. 18: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in dem proximalen Abschnitt des N. radialis (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.05 signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.01 signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.001 signifikant).

11- Im Post-hoc-Test (LSD-Test) waren die CSA-Werte des proximalen Abschnitts des N. tibialis bei den Patienten mit CIDP im Vergleich zu den Patienten mit MMN signifikant höher ( $p = 0,005$ ). Bei den Patienten mit MMN waren die CSA-Werte in diesem Abschnitt im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant niedriger ( $p = 0,044$ ) (siehe Tabelle Nr. 19).

Abhängige Variable	(I) Erkrankt	(J) Erkrankt	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
<b>T1</b>	Probanden	CIDP	-,141547	,079192	,083
		MMN	-,045650	,094257	,631
	CIDP	Probanden	,141547	,079192	,083
		MMN	,095897	,085197	,269
	MMN	Probanden	,045650	,094257	,631
		CIDP	-,095897	,085197	,269
<b>T2</b>	Probanden	CIDP	-,028806	,040320	,480
		MMN	,100775*	,047990	,044
	<b>CIDP</b>	Probanden	,028806	,040320	,480
		MMN	<b>,129581*</b>	,043377	<b>,005**</b>
	<b>MMN</b>	Probanden	<b>-,100775*</b>	,047990	<b>,044*</b>
		CIDP	-,129581*	,043377	,005

Tabelle Nr. 19: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten des N. tibialis (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe  $< 0.05$  signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe  $< 0.01$  signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe  $< 0.001$  signifikant).

## B. Korrelationen:

- 1- Es zeigten sich negative Korrelationen zwischen den CSA-Werten des proximalen Abschnitts des N. medianus (M2  $p = 0,036$ ) und des proximalen Abschnitts des N. ulnaris (U2  $p = 0,037$ ) und der Krankheitsdauer. Für detaillierte Angaben siehe Tabelle Nr. 20.

		Krankheitsdauer
<b>M2</b>	Korrelationskoeffizient ( $r$ )	<b>-,422*</b>
	Sig. (2-seitig) ( $p$ )	<b>,036*</b>
	N	25
<b>U2</b>	Korrelationskoeffizient ( $r$ )	<b>-,427*</b>
	Sig. (2-seitig) ( $p$ )	<b>,037*</b>
	N	24

Tabelle Nr. 20: Korrelationsdaten der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) des proximalen N. medianus und des proximalen N. ulnaris zu der Krankheitsdauer.

(\* =  $p < 0.05$ ), ( $r$ : Korrelationskoeffizient).

- 2- Es zeigten sich negative Korrelationen zwischen den CSA-Werten des proximalen N. medianus ( $p = 0,032$ ) und der C6-Wurzel ( $p = 0,035$ ) mit der Dauer bis zum Beginn der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen. Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 21.

		Dauer bis zum Beginn der Therapie mit IVIG
<b>M2</b>	Korrelationskoeffizient ( $r$ )	<b>-,431*</b>
	Sig. (2-seitig) ( $p$ )	<b>,032*</b>
	N	25
<b>C6</b>	Korrelationskoeffizient	<b>-,423*</b>
	Sig. (2-seitig) ( $p$ )	<b>,035*</b>
	N	25

Tabelle Nr. 21: Korrelationsdaten der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) des proximalen N. medianus und der C6 Wurzel zu der Dauer bis zum Beginn der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen. (\* =  $p < 0.05$ ), ( $r$ : Korrelationskoeffizient).

- **Elektroneurographie:**

Die elektroneurographischen Befunde der Patientengruppe wurden analysiert. Die Elektroneurographie wurde im Rahmen einer Kontrolluntersuchung der Patienten in unserer Muskelambulanz durchgeführt. Es wurden nur die elektrophysiologischen Befunde der Patienten, die im zeitlichen Abstand von einem Jahr zu der sonographischen Untersuchung erfolgt waren, interpretiert und mit den elektrophysiologischen Befunden der Kontrollprobanden verglichen (siehe Tabellen Nr. 22 - 26).

<b>Nerv</b>	<b>Patienten MSAP (n=x)</b>	<b>Probanden MSAP (n=x)</b>
<b>N. medianus</b>	9,7211 mV (9)	11,9200 mV (10)
<b>N. ulnaris</b>	9,4850 mV (12)	15,3800 mV (10)
<b>N. tibialis</b>	6,5494 mV (16)	21,0700 mV (10)
<b>N. peroneus</b>	2,7733 mV (18)	10,2300 mV (10)

Tabelle Nr.22: Mittelwert der MSAP der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden.

<b>Nerv</b>	<b>Patienten DML (n=x)</b>	<b>Probanden DML (n=x)</b>
<b>N. medianus</b>	4,7933 ms (9)	3,4330 ms (10)
<b>N. ulnaris</b>	4,0508 ms (12)	2,5220 ms (10)
<b>N. tibialis</b>	5,5723 ms (13)	4,4110 ms (10)
<b>N. peroneus</b>	5,4630 ms (10)	4,2100 ms (10)

Tabelle Nr. 23: Mittelwert der DML der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden.

<b>Nerv</b>	<b>Patienten mNLG (n=x)</b>	<b>Probanden mNLG (n=x)</b>
<b>N. medianus</b>	43,00 m/s (9)	66,70 m/s (10)
<b>N. ulnaris</b>	47,46 m/s (13)	68,90 m/s (10)
<b>N. tibialis</b>	36,77 m/s (13)	52,70 m/s (10)
<b>N. peroneus</b>	42,10 m/s (10)	54,00 m/s (10)

Tabelle Nr. 24: Mittelwert der mNLG der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden.

<b>Nerv</b>	<b>Patienten SNAP (n=x)</b>	<b>Probanden SNAP (n=x)</b>
<b>N. medianus</b>	10,242 $\mu$ V (12)	36,580 $\mu$ V (10)
<b>N. ulnaris</b>	10,194 $\mu$ V (17)	33,680 $\mu$ V (10)
<b>N. suralis</b>	4,471 $\mu$ V (17)	15,930 $\mu$ V (10)

Tabelle Nr. 25: Mittelwert der SNAPs der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden.

<b>Nerv</b>	<b>Patienten sNLG (n=x)</b>	<b>Probanden sNLG (n=x)</b>
<b>N. medianus</b>	51,00 m/s (8)	62,40 m/s (10)
<b>N. ulnaris</b>	46,54 m/s (13)	60,30 m/s (10)
<b>N. suralis</b>	41,13 m/s (8)	51,30 m/s (10)

Tabelle Nr. 26: Mittelwert der sNLG der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden.

## A. Interpretation

Die Patienten mit immunvermittelter Neuropathie und die Kontrollprobanden unterscheiden sich bezüglich der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit mNLG, DML und MSAP sowie SNAPs und sNLG deutlich.

Die Nervenleitgeschwindigkeiten der sensiblen und motorischen untersuchten Nerven der Patienten sind signifikant langsamer als die der gesunden Kontrollprobanden (siehe Tabelle Nr. 27).

	ANOVA	
	<i>p</i>	F
<b>Medianus NLG</b>	,000***	21,511
<b>Ulnaris NLG</b>	,000***	26,978
<b>Peroneus NLG</b>	,001**	14,084
<b>Tibialis NLG</b>	,000***	21,178
<b>Suralis sNLG</b>	,003**	12,250
<b>Medianus sNLG</b>	,001**	13,401
<b>Ulnaris sNLG</b>	,002**	14,476

Tabelle Nr. 27: ANOVA: Vergleich der NLG und sNLG zwischen Patienten und Kontrollprobanden (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.05 signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.01 signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.001 signifikant).

Die Muskelsummenaktionspotenziale (MSAP) der untersuchten Nerven der Patienten sind signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollprobanden. Allein das MSAP des N. medianus zeigt keinen Unterschied zwischen den Patienten und Probanden (siehe Tabelle Nr. 28).

	ANOVA	
	<i>p</i>	F
<b>Medianus MSAP</b>	,218	1,636
<b>Ulnaris MSAP</b>	,005 **	10,210
<b>Peroneus MSAP</b>	,000 ***	30,861
<b>Tibialis MSAP</b>	,000 ***	19,580

Tabelle Nr. 28: ANOVA: Vergleich des MSAP zwischen Patienten und Kontrollprobanden (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.05 signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.01 signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.001 signifikant).

Die distale motorische Latenz (DML) der untersuchten Nerven bei den Patienten ist signifikant länger als die der gesunden Kontrollprobanden; Auch die DML des N. tibialis ist in der Patientengruppe tendenziell verlängert, das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht (siehe Tabelle Nr. 29).

	ANOVA	
	<i>p</i>	F
<b>Medianus DML</b>	,000***	23,655
<b>Ulnaris DML</b>	,000***	24,916
<b>Peroneus DML</b>	,005**	9,946
<b>Tibialis DML</b>	,072	3,583

Tabelle Nr. 29: ANOVA: Vergleich der DML zwischen Patienten und Kontrollprobanden (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.05 signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.01 signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.001 signifikant).

Die sensiblen Aktionspotenziale (SNAPs) der untersuchten Nerven der Patienten sind signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollprobanden (siehe Tabelle Nr. 30).

	ANOVA	
	<i>p</i>	F
<b>Suralis SNAPs</b>	,001**	13,044
<b>Medianus SNAPs</b>	,001**	16,049
<b>Ulnaris SNAPs</b>	,000***	19,032

Tabelle Nr. 30: ANOVA: Vergleich der SNAPs zwischen Patienten und Kontrollprobanden (\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.05 signifikant, \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.01 signifikant, \*\*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0.001 signifikant).

## B. Zusammenhänge zwischen Nervenultraschall und Elektroneurographie

### N. tibialis:

Es zeigten sich negative Korrelationen zwischen der CSA-Werten des N. tibialis im proximalen Abschnitt (T2 = Kniekehle) und den motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) ( $p = 0,04$ ). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der CSA-Werten des N. tibialis im proximalen Abschnitt (T2 = Kniekehle) und der distalen motorischen Latenz des N. tibialis (DML) ( $p = 0,033$ ) (siehe Tabelle Nr. 31).

		Tibialis NLG	Tibialis DML
<b>T1</b>	Pearson-Korrelation ( <i>r</i> )	,188	,288
	Sig. (2-seitig) ( <i>p</i> )	,538	,341
	N	13	13
<b>T2</b>	Pearson-Korrelation ( <i>r</i> )	<b><u>-,575*</u></b>	<b><u>,593*</u></b>
	Sig. (2-seitig) ( <i>p</i> )	<b><u>,040*</u></b>	<b><u>,033*</u></b>
	N	13	13

Tabelle Nr. 31: Korrelation zwischen sonographisch gemessener Nervengröße (CSA-Wert) des N. tibialis im proximalen und distalen Abschnitt und der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des N. tibialis sowie der distalen motorischen Latenz des N. tibialis.

(\* =  $p < 0.05$ ), (*r*: Korrelationskoeffizient).

Es konnten keine Korrelationen zwischen den maximalen CSA-Werten aller anderen untersuchten Nerven (Ausnahme hier N. tibialis; s. o.) und den elektrophysiologischen Befunden gefunden werden.

Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Elektroneurographie und den klinischen Parametern wie Krankheitsdauer, Dauer der Therapie oder Dauer zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn zeigten sich nicht (allesamt n. s.).

## VI. Diskussion

In der aktuellen Studie wurde die Nervensonographie bei einer heterogenen Gruppe von Patienten mit immunvermittelten Neuropathien (CIDP, MMN und paraproteinämische Neuropathie) analysiert sowie andere klinische und neurophysiologische Parameter erforscht. Ziel war es, zu untersuchen, ob und ab wann eine Veränderung des CSA-Wertes auftritt und wie dieser mit der Krankheitsdauer und Dauer der Therapie korreliert. Hierdurch könnte die nicht invasive Nervensonographie zukünftig zur Feststellung der Diagnose sowie zur Einschätzung des Ansprechens der Erkrankung auf die Behandlung integriert werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit CIDP der N. medianus am Unterarm sowie der N. medianus, N. ulnaris und N. radialis am Oberarm im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden deutlich vergrößert ist. Eine solche Vergrößerung zeigte sich auch an der C5-Wurzel. Zudem zeigen unsere Analysen, passend zu vorherigen Studien, dass Nerven am Oberarm besonders suszeptibel für die Diagnose einer CIDP sind (24, 38, 39).

In der Nervensonographie kommt bei der Diagnose von immunvermittelten Polyneuropathien das Konzept der Mustererkennung aufgrund der Verteilung der pathologischen Nervenveränderungen zur Anwendung (24). Zudem gibt es unterschiedliche Ultraschallscores, die zur Diagnostik und Abgrenzung der verschiedenen immunvermittelten Polyneuropathien zur Anwendung kommen. Eine genaue Beschreibung der sonographischen Veränderung der Nerven im Verlauf der immunvermittelten Polyneuropathie ist dennoch nicht standardisiert (37, 39 - 44). Der "The ultrasound pattern sum score" (UPSS) besteht aus drei Ultraschall-Subscores und einem Gesamtsummen-Score (UPSS). Der Subscore UPS-A ist eine Zusammenfassung der einseitigen Befunde der peripheren sensomotorischen Nerven (Oberarm, Ellenbogen und mittlerer Unterarm des N. medianus; Oberarm und mittlerer Unterarm des N. ulnaris; N. tibialis in der Kniekehle und im Knöchel sowie N. peroneus in der Kniekehle). Bei diesem Score wird jede Nervenvergrößerung um weniger als 50 % der definierten Normwerte [bezogen auf die Normwerte von Grimm et al. (23)] mit 1 Punkt und jede Nervenvergrößerung um mehr als 50% mit 2 Punkten bewertet. Somit kann die Summe dieser acht Messpunkte maximal 16 Punkte erreichen. Der zweite Subscore UPS-B besteht aus dem Durchmesser der 5. und 6. Zervikalnervenwurzel und der Querschnittsfläche (CSA) des Vagusnervs. Jede Vergrößerung wird mit 1 Punkt gewertet, so dass UPS-B maximal 3 Punkte erreicht. Der dritte Subscore UPS-C besteht aus dem N. suralis als rein sensorischem Nerv. Die Endpunktzahl ist die Summe jedes Subscore-Ergebnisses (UPSS). Daher kann UPSS 0 bis maximal 20 Punkte erreichen (40).

Grimm und Kollegen zeigten, dass sich die morphologischen und elektrophysiologischen Auffälligkeiten des Nervs mit fortlaufender CIDP von einer regionalen und proximalen Akzentuierung hin zu einer homogenen Veränderung verändert, die dann den gesamten Nervenverlauf betreffen kann. Zudem zeigte die Arbeit von Grimm und Kollegen, dass eine Verzögerung des Therapiebeginns die Nervenvergrößerung scheinbar verstärkt (37). Grimm und Kollegen fanden, dass (UPSS) und seine Subscores UPS-A, -B und -C eine Differenzierung von mehreren akuten und subakuten axonalen und demyelinisierenden Neuropathien ermöglichen. Zudem konnten die Kollegen belegen, dass eine signifikante Vergrößerung der Nervenquerschnittsfläche des N. vagus im Bereich der Carotisbifurkation auch ohne bzw. auch bei sehr diskreten Veränderungen der peripheren Nerven zur Diagnose eines GBS beitragen kann und so eine Angrenzung zu einer subakut einsetzenden CIDP ermöglicht. (40).

Die Arbeit von Kerasnoudis und Kollegen zeigte, dass das "The Bochum Ultrasound Score" eine Unterscheidung zwischen CIDP und AIDP ermöglicht (43). Die Arbeit von Padua und Kollegen führte aus, dass nervenmorphologische Veränderungen die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen widerspiegeln können und mit der Krankheitsdauer zu korrelieren scheinen. Sie konnten drei Ultrasound-Muster bei CIDP-Patienten identifizieren; (Class 1: fokale oder diffuse echoarme Schwellung, Class 2: diffuse oder fokale echoarme oder echoreiche Schwellung, Class 3: keine Schwellung jedoch echoreich) (41). Mittels Nervenultraschall konnten Zaidmann und Kollegen zwischen hereditären (CMT-1) und erworbenen Neuropathien unterscheiden. Eine diffuse, ausgeprägte Nervenvergrößerung mit Beteiligung aller Nerven weist auf eine demyelinisierende, hereditäre Neuropathie wie eine CMT-1 hin. Normale, leicht oder regional vergrößerte Nerven bei der demyelinisierenden Polyneuropathie deuten auf eine erworbene Ätiologie hin. Zudem zeigte die Arbeit der Kollegen, dass eine frühzeitige Behandlung bei CIDP die Nervenvergrößerung verhindern kann (42). Prinzipiell hat jeder Score seine Berechtigung, jedoch werden die Scores in der Praxis nicht routinemäßig angewandt. Die Verwendung der Scores bleibt wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Die in mehreren vorherigen Arbeiten beschriebene regionale Nervenschwellung bei den Patienten mit CIDP konnten auch in unserer Studie nachgewiesen werden (24, 37). Der Post-hoc-Test zeigte eine signifikante Erhöhung der CSA-Werte an den proximalen Armnerven, der C5-Wurzel sowie an dem proximalen Abschnitt des N. tibialis. Ein solches regionales Muster der Nervenschwellung bei den Patienten mit MMN zeigen unsere Daten nicht.

Besonders interessant in unserer Studie ist die Assoziation der CSA-Werte an den proximalen Nervenabschnitten des N. medianus und des N. ulnaris mit der Erkrankungsdauer. Es zeigte sich eine negative Korrelation des CSA-Wertes an den proximalen Abschnitten des N. medianus und N. ulnaris mit fortschreitender Erkrankungsdauer. Dieses sehen wir auch als Hinweis auf eine Nervenatrophie im Verlauf der ausgebrannten Krankheit. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine größere Nervenvergrößerung bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer oder ein längeres Intervall zwischen Symptombeginn und Behandlung (36, 37, 41, 42, 45) besteht; andere haben jedoch wiederum diese Korrelation nicht gefunden (46, 47). Zaidman und Kollegen (42) sowie Grimm und Kollegen (37) fanden eine größere Nervenschwellung bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer (> 3 Monate) vor Behandlungsbeginn. Grimm und Kollegen berichteten über eine vorherrschende proximale Beteiligung bei 21 Patienten mit neu einsetzender CIDP, während 21 behandelte Patienten mit längerer Krankheitsdauer ein diffuseres Muster der Nervenvergrößerung zeigten (37). Padua und Kollegen fanden größere, hypoechogene Nerven mit einem Verlust des faszikulären Musters bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer. Sie stellten auch fest, dass Patienten mit langjähriger CIDP eine normale Nervengröße zeigten, die Faszikelbündel jedoch hyperechogen mit einem mit fehlendem faszikulären Muster waren, möglicherweise durch die chronische, schwere axonale Schädigung (41).

Unsere Daten zeigen eine negative Korrelation zwischen der CSA des N. medianus am Oberarm sowie der C6-Wurzel mit der Dauer der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen. Diese Beobachtung spricht für eine im Verlauf der Erkrankung bzw. unter erfolgreicher Therapie abnehmende Nervenquerschnittsfläche, wahrscheinlich im Sinne einer nachlassenden Inflammation. Dieses kann zur Verlaufskontrolle der Erkrankung angewendet werden. Härtig und Kollegen (2) stellten bei der Kombination der Nervengröße, deren Echointensität sowie die histologische Veränderungen der Nerven drei verschiedenen Klassen fest: 1) hypoechoale Vergrößerung mit aktiver Entzündung; 2) Nervenvergrößerung mit zusätzlichen hyperechogenen Faszikeln/perifaszikulärem Gewebe, die möglicherweise die axonale Degeneration widerspiegeln; 3) fast keine Vergrößerung, die eine "ausgebrannte" oder "geheilte" Krankheit ohne aktive Entzündung widerspiegelt (2).

Unsere Daten zeigen, dass bei Patienten mit MMN der N. ulnaris am Oberarm sowie der N. tibialis in der Kniekehle im Vergleich zu den gesunden Probanden deutlich vergrößert ist. Kerasnoudis und Kollegen fanden eine Vergrößerung des N. medianus und N. ulnaris am Unterarm sowie des N. tibialis am Tarsaltunnel bei Patienten mit MMN im Vergleich zu den gesunden Probanden (48). Rattary und Kollegen konnten eine signifikante Nervenvergrößerung

im klinisch und elektrophysiologisch nicht betroffenen Nerven bei Patienten mit MMN identifizieren (49). Zudem zeigen unsere Daten, dass die CSA-Werte bei Patienten mit MMN in dem proximalen Abschnitt des N. tibialis in der Kniekehle signifikant vermindert waren im Vergleich zu den Patienten mit CIDP. Dies kann durch die proximal betonte Vergrößerung der Nerven bei CIDP erklärt werden. Jedoch war die Zahl der Patienten mit CIDP in unserer Studie deutlich höher als die Patienten mit MMN, sodass hier weitere Studien mit gleichmäßiger Patientenzahl in den Untergruppen notwendig sein werden.

In unserer Arbeit fanden wir eine negative Korrelation zwischen der maximalen CSA des N. tibialis im proximalen Abschnitt (T2 = Kniekehle) und der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des N. tibialis sowie eine positive Korrelation zwischen dem CSA-Wert des N. tibialis im proximalen Abschnitt (T2 = Kniekehle) und der distalen motorischen Latenz des N. tibialis. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass die CSA im Bereich der Kniekehle den Grad der Demyelinisierung des N. tibialis verlässlich spiegelt. In mehreren Studien wurde die Korrelation zwischen Nervenultrasound inklusive CSA-Werte und der Elektrophysiologie untersucht (48, 50, 51). Niu und Kollegen fanden keine oder eine schwache Korrelation zwischen der maximalen CSA und der Nervenleitgeschwindigkeit bei Patienten mit CIDP. Hier zeigten sich die CSA-Werte der untersuchten Nerven nur an 61 % der Stellen mit Leitungsblock oder temporaler Dispersion vergrößert (50). Kerasnoudis und Kollegen konnten eine Korrelation zwischen der Nervenleitgeschwindigkeit und CSA des N. tibialis am Tarsaltunnel bei Patienten mit CIDP finden (51). Eine signifikante Korrelation zwischen sonographischen und elektrophysiologischen Befunden in der MMN-Gruppe haben Kerasnoudis und Kollegen nur zwischen MSAP und CSA des N. medianus am Oberarm gefunden (48). Alle diese Beobachtungen zeigten, dass weder Nervenultrasound noch Elektrophysiologie mit funktioneller Behinderung bei CIDP-Patienten korrelierten.

In unserer Studie zeigten sich die peripheren Armnerven am Oberarm besonders suszeptibel für die Diagnose einer CIDP, weil selbst in unserer heterogenen Patientengruppe hier robust pathologische CSA-Werte gefunden werden konnten. Dieses Ergebnis entspricht dem postulierten pathologischen Verteilungsmuster der sonographischen Auffälligkeiten bei CIDP (24, 27). Dieses Ergebnis ist wichtig, da die Armnerven am Oberarm mittels Ultraschall gut untersuchbar sind. Dementsprechend ist dieses Ergebnis relevant und ein wichtiger Schritt, um den Nervenultrasound als Diagnostikum bei der CIDP zu implementieren. Bei der MMN sind die regionalen Veränderungen variabler. Vorbefunde verweisen ebenfalls auf die proximalen Nervenabschnitte, insbesondere auf den Plexus brachialis.

Die meisten Studien in diesem Bereich waren monozentrische Fallberichte, Fallreihen oder kleine Fall-Kontroll-Reihen (2, 22, 48, 52, 53). Weitere prospektive multizentrische Studien mit standardisierten Protokollen für die Nervensonographie sowie klinische und elektrodiagnostische Tests sind erforderlich, um die Rolle der Nervensonographie bei vererbten und erworbenen Neuropathien zu definieren (54).

## VII. Limitationen der Studie

Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der kleinen Patienten- und Probandenanzahl zu bewerten. Härtig et al. rekrutierten 80 Patienten (2). Zaidman et al. konnten insgesamt 100 Patienten und 90 Probanden einschließen (36). Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische Studie mit großer Kohorte für seltene Erkrankungen. Zudem stützen die Ergebnisse unserer Studie die Literatur und gelten damit als valide.

Die Patientengruppe ist größer als die Kontrollgruppe. Es gibt Publikationen mit Normwerten (22, 52), die unseren Kontrollprobanden entsprechen.

Eine Schwachstelle unserer Studie war die unterschiedliche Gruppengröße. CIDP und MMN sind jedoch seltene Erkrankungen. Es handelt sich um eine monozentrische Studie. Die Veränderung am Oberarm ist valide und entspricht den Voruntersuchungen, daher gelten unsere Ergebnisse als belastbar.

Weitere Studien mit repetitiven Messungen der CSA sind nötig, um den Verlauf zu beschreiben. Die Korrelation zwischen CSA und Erkrankungsdauer weist auf das Potenzial der Ultraschalluntersuchung hin. Die aktuelle Studie ist eine Momentaufnahme.

## VIII. Fazit und Ausblick

Bei unserer Studie handelte es sich um eine explorativ-deskriptive Datenanalyse von Patienten aus der hiesigen Infusionsambulanz mit der Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie (CIDP, MMN und paraproteinämischen Neuropathie). Die Messung von Nerven-CSA kann eine wichtige Rolle in der Diagnosefeststellung und beim Ansprechen auf die Therapie spielen.

Unsere Daten zeigen, dass bei CIDP besonders der Nerv am Oberarm, insbesondere der N. medianus, zur Diagnosesicherung anzuwenden ist.

Zudem zeigen unsere Daten, dass bei Patienten mit MMN der N. ulnaris am Oberarm im Vergleich zu den gesunden Probanden deutlich vergrößert ist und damit zur Diagnosesicherung anzuwenden ist.

Eine pathologische vergrößerte Nervenquerschnittsfläche im Bereich des Oberarms kann ein zusätzlicher Biomarker zur frühzeitigen Feststellung der Diagnose einer immunvermittelten Polyneuropathie sein. Bei den CIDP-Patienten fanden wir an allen drei großen Armnerven in unserer heterogenen Patientengruppe Auffälligkeiten. Da die Armnerven am Oberarm gut sonographisch zugänglich sind, ist diese Erkenntnis wichtig, um die Nervensonographie als Diagnostik bei der Diagnose der immunvermittelten Polyneuropathien, insbesondere der CIDP, zu implementieren. Einen ähnlichen Befund zeigte sich im Bereich der C5-Wurzel. Die Analyse des Plexus brachialis mittels Nervensonographie ist komplex, erfordert ein high-end-Ultraschallgerät und ist daher nur erfahrenen Nervenschallern vorbehalten.

Aus unserer Sicht sollte eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen bei Nachweis einer solchen Erhöhung des CSA-Wertes in den oben genannten Nervenabschnitten und beim Vorliegen klinischer Hinweise frühzeitig begonnen werden. Diese dient die Reduktion von Pflege- und Rehabilitationsmaßnahmen, die einen großen wirtschaftlichen Aspekt darstellen.

In unseren Ergebnissen präsentierten sich die proximalen Abschnitte der Armnerven (N. medianus und N. ulnaris) als besonders suszeptibel für Veränderungen. Diese korrelierten mit der Erkrankungsdauer. Eine sonographische Darstellung des proximalen N. medianus stellte

aus unserer Sicht einen wichtigen Teil der Follow-Up-Untersuchung der Patienten mit immunvermittelten Neuropathien dar.

## **IX. Zusammenfassung – Summary**

### **A. Zusammenfassung**

#### **Nervensonographie als neues Diagnosekriterium bei immunvermittelten Neuropathien**

Eine frühzeitige Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie (IN) mit resultierendem frühzeitigem Beginn der Therapie ist entscheidend für die positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs. Unser Ziel war es, die Veränderungen in den Nerven anhand von Ultraschall und Elektroneurographie zu erfassen.

Es wurden 25 Patienten der neurologischen Infusionsambulanz und der Normalstation der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, mit der Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie (CIDP, MMN und paraproteinämischen Neuropathie) sowie 10 gesunde Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen. Die Nervenquerschnittsflächen (CSA) wurde an Nervenabschnitten (N. medianus M1, M2, N. ulnaris U1, U2, N. radialis R1, R2 C5, C6, C7, N. tibialis T1, T2 und N. peroneus P1, P2) gemessen. Eine Elektroneurographie der gesunden Probanden erfolgte einmalig. Die elektroneurographischen Befunde der Patientengruppe, die im Rahmen der Kontrolluntersuchung in unserer Muskelambulanz erhoben wurden, wurden für die einzelnen Patientengruppen interpretiert und mit den elektrophysiologischen Befunden der Probanden verglichen.

Die Nervenquerschnittsflächen (CSA) des N. medianus (M1, M2), N. ulnaris (U1 U2), des proximalen Abschnitts des N. radialis (R2) sowie C5 zeigten sich für die Patientengruppe vergrößert. An den proximalen Abschnitten des N. medianus (M2) und N. ulnaris (U2) zeigten die Nervenquerschnittflächen eine Korrelation mit der Krankheitsdauer. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Elektroneurographie und den Befunden des Nervenultraschalls gefunden werden.

Die Nervenquerschnittsflächen (CSA) von N. medianus und N. ulnaris zeigten sich sowohl im proximalen Abschnitt als auch im distalen Abschnitt bei den Patienten mit CIDP und MMN vergrößert. Jedoch war diese Vergrößerung bei den Patienten mit CIDP statistisch signifikanter im Vergleich zu den Patienten mit MMN. Zudem waren die Nervenquerschnittsflächen

(CSA) von C5, vom proximalen Abschnitt des N. radialis (R2) sowie im proximalen Abschnitt des N. tibialis (T1) deutlich vergrößert bei den Patienten mit CIDP im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Eine solche Vergrößerung der genannten Abschnitte fand sich bei den Patienten mit MMN nicht. Jedoch war die Nervenquerschnittsfläche (CSA) des N. tibialis im proximalen Abschnitt (T1) bei den Patienten mit MMN deutlich kleiner im Vergleich zu den Patienten mit CIDP und zu den gesunden Probanden.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse stellen sich die Nervenquerschnittsflächen (CSA) als ein zuverlässiger Parameter dar, um Veränderungen bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu identifizieren. Insbesondere das Monitoring des N. medianus in toto sowie aller Armnerven am Oberarm scheint hier relevant zu sein. Die Nervenonographie als eine nicht-invasive Untersuchungsmodalität kann zu einer frühzeitigen Diagnose der immunvermittelten Neuropathien beitragen und somit eine frühe und zielgerichtete Therapie dieser Erkrankungen ermöglichen. Zudem kann die Nervenonographie Hinweise des Therapieerfolgs zeigen.

Weitere Studien mit repetitiven Messungen zur weiteren Evaluierung der Aussagekraft der CSA der proximalen Armnerven und gegebenenfalls Grauwertanalyse sind nötig, um die Aussagekraft weiter zu evaluieren.

## **B. Summary**

### **Nerve ultrasound as a new diagnostic criterion for immune-mediated neuropathies.**

An early diagnosis of immune-mediated neuropathy (IN) with the resulting early start of therapy is crucial for positively influencing the course of the disease. Our goal was to record the changes in the nerves using ultrasound.

25 patients with the diagnosis of immune-mediated neuropathy (CIDP, MMN and paraproteinemic neuropathy) from the neurological outpatient clinic and the normal ward of the Department of Neurology of the University Hospital Giessen and Marburg as well as 10 healthy control subjects were included in the study. Nerve cross-sectional area was measured at many nerve sections (Median nerve (M1, M2), ulnar nerve (U1, U2), radial nerve (R1, R2), C5, C6, C7 cervical roots, tibial nerve (T1, T2) and peroneal nerve (P1, P2). An electroneurography of the healthy subjects was performed once. The electroneurographic findings of the patient group, which took place as part of the control examination in our outpatient clinic and at a time interval of one year from the sonographic examination, were interpreted and compared with the electrophysiological findings of the healthy control subjects.

The nerve cross-sectional Area (CSA) of the median nerve (M1, M2), ulnar nerve (U1, U2), proximal section of the radial nerve (R2) and C5 cervical root were enlarged for the patient group. At the proximal sections of the median nerve (M2) and ulnar nerve (U2), the nerve cross-sectional area correlated with the duration of the disease. In addition, the nerve cross-sectional area of the proximal section of the median nerve (M2) and of C6-cervical root were able to provide clues to therapy response. The CSA of the proximal tibial nerve (T2) was significantly smaller in patients with MMN compared to patients with CIDP. There was no significant correlation between electroneurography and nerve ultrasound.

Nerve cross-sectional areas (CSA) of the median nerve and ulnar nerve are enlarged in both the proximal section and the distal section in patients with CIDP and MMN. However, this increase was statistically more significant in patients with CIDP compared to patients with MMN. In addition, the nerve cross-sectional areas (CSA) of C5 cervical root, of the proximal section of the radial nerve (R2) and in the proximal section of the tibial nerve (T1) were significantly enlarged in patients with CIDP compared to healthy control subjects, such

enlargement of the aforementioned sections was not found in patients with MMN. However, the nerve cross-sectional area (CSA) of N. tibialis in the proximal section (T1) was significantly smaller in patients with MMN compared to patients with CIDP and healthy control subjects.

In summary of our results, the examination of the nerve cross-sectional areas (CSA) reliably shows changes in the patients with immune-mediated neuropathy compared to healthy control subjects. In particular, the monitoring of the median nerve seems to be relevant here. Nerve ultrasound as a non-invasive examination modality can contribute to an early diagnosis of immune-mediated neuropathies and thus enable early and targeted therapy of these diseases. In addition, nerve Ultrasound can show indications of the success of the therapy.

Further studies with repetitive measurements for further evaluation of the significance of the CSA of the proximal arm nerves and, if necessary, grayscale analysis are necessary to further evaluate the significance.

## X. Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nr. 1: Gesunder Nerv am Beispiel des N. tibialis .....	11
Abbildung Nr. 2: Pathologisch veränderter Nerv am Beispiel eines Patienten mit MMN.....	15
Abbildung Nr. 3: N. medianus distal .....	26
Abbildung Nr. 4: N. medianus proximal.....	27
Abbildung Nr. 5: N. ulnaris distal .....	27
Abbildung Nr. 6: N. ulnaris proximal.....	27
Abbildung Nr. 7: N. radialis distal (Unterarm).....	28
Abbildung Nr. 8: N. radialis proximal (Oberarm) .....	28
Abbildung Nr. 9: C5, C6, C7 .....	29
Abbildung Nr. 10: N. tibialis (proximal) Kniekehle .....	29
Abbildung Nr. 11: N. tibialis distal (Tarsaltunnel) .....	30
Abbildung Nr. 12: N. peroneus (Caput fibulae) .....	30
Abbildung Nr. 13: N. peroneus proximal (Oberschenkel) .....	31
Abbildung Nr. 14: Motorische Neurographie eines gesunden N. medianus .....	36
Abbildung Nr.15: Motorische Neurographie eines gesunden N. ulnaris .....	36
Abbildung Nr. 16: Motorische Neurographie eines gesunden N. tibialis .....	37
Abbildung Nr. 17: Motorische Neurographie eines gesunden N. peroneus.....	37
Abbildung Nr.18: Sensible Neurographie eines gesunden N. medianus .....	38
Abbildung Nr.19: Sensible Neurographie eines gesunden N. ulnaris .....	38
Abbildung Nr. 20: Sensible Neurographie eines gesunden N. suralis .....	39
Abbildung Nr. 21: Pathologischer N. medianus.....	43
Abbildung Nr. 22: Pathologischer N. medianus.....	43
Abbildung Nr. 23: Pathologischer N. ulnaris.....	44

Abbildung Nr. 24: Pathologischer N. ulnaris.....	44
Abbildung Nr. 25: Pathologischer N. radialis.....	45
Abbildung Nr. 26: Pathologischer N. radialis.....	45
Abbildung Nr. 27: Pathologischer C5 .....	46
Abbildung Nr. 28: Pathologischer N. tibialis .....	46
Abbildung Nr. 29: Pathologischer N. tibialis .....	47
Abbildung Nr. 30: Pathologischer N. peroneus .....	47
Abbildung Nr. 31: Pathologischer N. peroneus .....	48

## XI. Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr. 1: «INCAT»-Kriterien für die Diagnose einer CIDP .....	5
Tabelle Nr. 2: Diagnosekriterien der MMN nach EFNS/PNS und AAEM .....	7
Tabelle Nr. 3: Klassifikation der Nervenverletzungen nach Sunderland und Seddon .....	13
Tabelle Nr. 4: Messpunkte der CSA der Nerven bei der Nervensonographie. ....	17
Tabelle Nr. 5: Kollektiv der Patientengruppe .....	19
Tabelle Nr. 6: Normwerte einer motorischen Neurographie beim Erwachsenen. ....	32
Tabelle Nr. 7: Normwerte der sensiblen Elektroneurographie. ....	35
Tabelle Nr. 8: Messwerte der motorischen Neurographie des N. medianus .....	36
Tabelle Nr. 9: Messwerte der motorischen Neurographie des N. ulnaris .....	37
Tabelle Nr. 10: Messwerte der motorischen Neurographie des N. tibialis .....	37
Tabelle Nr. 11: Messwerte der motorischen Neurographie des N. peroneus .....	38
Tabelle Nr. 12: Messwerte der sensiblen Neurographie des N. medianus .....	38
Tabelle Nr. 13: Messwerte der sensiblen Neurographie des N. suralis .....	39
Tabelle Nr. 14: CSA-Mittelwert der verschiedenen Nervenabschnitte bei den Patienten und Probanden. ....	42
Tabelle Nr. 15: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten des N. medianus. ....	48
Tabelle Nr. 16: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten des N. ulnaris. ....	49
Tabelle Nr. 17: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten der C5-Wurzel. ....	50
Tabelle Nr. 18: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in dem proximalen Abschnitt des N. radialis. ....	50
Tabelle Nr. 19: Post-hoc-Test (LSD-Test) für die einzelnen Krankheiten (CIDP und MMN) in beiden Abschnitten des N. tibialis. ....	51
Tabelle Nr. 20: Korrelationsdaten der CSA des proximalen N. medianus und des proximalen N. ulnaris zu der Krankheitsdauer. ....	52
Tabelle Nr. 21: Korrelationsdaten der Nervenquerschnittsfläche des proximalen N. medianus und der C6-Wurzel zu der Dauer bis zum Beginn der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen .....	52
Tabelle Nr. 22: Mittelwert der MSAP der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden. ....	53
Tabelle Nr. 23: Mittelwert der DML der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden. ....	53
Tabelle Nr. 24: Mittelwert der mNLG der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden. ....	53
Tabelle Nr. 25: Mittelwert der SNAPs der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden. ....	53
Tabelle Nr. 26: Mittelwert der sNLG der untersuchten Patienten und Kontrollprobanden. ....	53
Tabelle Nr. 27: ANOVA: Vergleich der NLG und sNLG zwischen Patienten und Probanden. ....	54
Tabelle Nr. 28: ANOVA: Vergleich des MSAP zwischen Patienten und Kontrollprobanden. ....	54
Tabelle Nr. 29: ANOVA: Vergleich der DML zwischen Patienten und Kontrollprobanden. ....	55
Tabelle Nr. 30: ANOVA: Vergleich der SNAPs zwischen Patienten und Kontrollprobanden .....	55

Tabelle Nr. 31: Korrelation zwischen sonographisch gemessener Nervengröße (CSA-Wert) des N. tibialis im proximalen und distalen Abschnitt und der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des N. tibialis sowie der distalen motorischen Latenz des N. tibialis..... 56

## XII. Literatur

1. Grimm A, Axer H. Chronisch immunvermittelte Neuropathien – Diagnostik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86(7):439–52. doi: 10.1055/s-0044-101831.
2. Härtig F, Ross M, Dammeier NM, Fedtke N, Heiling B, Axer H et al. Nerve Ultrasound Predicts Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy-a Prospective Follow-Up. *Neurotherapeutics* 2018; 15(2):439–51. doi: 10.1007/s13311-018-0609-4.
3. Qrimli M, Ebadi H, Breiner A, Siddiqui H, Alabdali M, Abraham A et al. Reference values for ultrasonography of peripheral nerves. *Muscle Nerve* 2016; 53(4):538–44. doi: 10.1002/mus.24888.
4. Gorson KC, Gooch CL. The (mis)diagnosis of CIDP: The high price of missing the mark. *Neurology* 2015; 85(6):488–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001838.
5. Stangel M. Autoimmunerkrankungen in der Neurologie: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
6. Bischoff C, Dengler R. EMG · NLG. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
7. Hacke W. Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
8. Baumann A, Sturzenegger M. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) eine behandelbare Polyneuropathie mit vielen klinischen Facetten. *Swiss Med Forum* 2007; 7(45). doi: 10.4414/smf.2007.06328.
9. Amtage F. Neurologie compact: Für Klinik und Praxis. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
10. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD010369. doi: 10.1002/14651858.CD010369.pub2.
11. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2012; 11(6):493–502. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70093-5.
12. Mahdi-Rogers M, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory

- demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6):CD003280. doi: 10.1002/14651858.CD003280.pub4.
13. Tschernatsch M, Blaes F. Klinik und Diagnostik von chronischen Immuneuropathien. *Klin Neurophysiol* 2010; 41(04):224–35. doi: 10.1055/s-0030-1248589.
  14. Briani C, Cocito D, Campagnolo M, Doneddu PE, Nobile-Orazio E. Update on therapy of chronic immune-mediated neuropathies. *Neurol Sci* 2021. doi: 10.1007/s10072-020-04998-y.
  15. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger J-M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3):CD003217. doi: 10.1002/14651858.CD003217.pub5.
  16. Ali ZS, Pisapia JM, Ma TS, Zager EL, Heuer GG, Khoury V. Ultrasonographic Evaluation of Peripheral Nerves. *World Neurosurg* 2016; 85:333–9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.005.
  17. Bäumer T, Grimm A, Schelle T. Diagnostische Nervensonographie. *Radiologe* 2017; 57(3):157–65. doi: 10.1007/s00117-017-0218-y.
  18. Pham M. MR-Neurographie zur Läsionslokalisation im peripheren Nervensystem. Warum, wann und wie? *Nervenarzt* 2014; 85(2):221-35; quiz 236-7. doi: 10.1007/s00115-013-3951-0.
  19. Gruber H. *Nervensonographie kompakt*: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
  20. Beekman R, Visser LH. High-resolution sonography of the peripheral nervous system -- a review of the literature. *Eur J Neurol* 2004; 11(5):305–14. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00773.x.
  21. Böhm J, Schelle T. Stellenwert der hochauflösenden Sonografie bei der Diagnostik peripherer Nervenerkrankungen. *Akt Neurol* 2013; 40(05):258–68. doi: 10.1055/s-0033-1345138.
  22. Boehm J, Scheidl E, Bereczki D, Schelle T, Arányi Z. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med* 2014; 35(5):459–67. doi: 10.1055/s-0033-1356385.
  23. Grimm A, Heiling B, Schumacher U, Witte OW, Axer H. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve* 2014; 50(6):976–83. doi: 10.1002/mus.24238.
  24. Telleman JA, Grimm A, Goedee S, Visser LH, Zaidman CM. Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2018; 57(5):716–28. doi: 10.1002/mus.26029.

25. Jauß JM, Heidler F. Einführung in die Nervensonographie des N. medianus und N. ulnaris – Methodik und beispielhafte Befunde. *Das Neurophysiologie-Labor* 2014; 36(4):147–57. doi: 10.1016/J.NEULAB.2014.10.002.
26. Beekman R, Visser LH. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review of the literature. *Muscle Nerve* 2003; 27(1):26–33. doi: 10.1002/mus.10227.
27. Bodner G, Harpf C, Meirer R, Gardetto A, Kovacs P, Gruber H. Ultrasonographic appearance of supinator syndrome. *J Ultrasound Med* 2002; 21(11):1289–93. doi: 10.7863/jum.2002.21.11.1289.
28. Kopf H, Loizides A, Mostbeck GH, Gruber H. Diagnostic sonography of peripheral nerves: indications, examination techniques and pathological findings. *Ultraschall Med* 2011; 32(3):242-63; quiz 264-6. doi: 10.1055/s-0031-1273309.
29. Altinok T, Baysal O, Karakas HM, Sigirci A, Alkan A, Kayhan A et al. Ultrasonographic assessment of mild and moderate idiopathic carpal tunnel syndrome. *Clin Radiol* 2004; 59(10):916–25. doi: 10.1016/j.crad.2004.03.019.
30. Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C. Carpal and cubital tunnel and other, rarer nerve compression syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(1-2):14-25; quiz 26. doi: 10.3238/arztebl.2015.0014.
31. Fowler JR, Gaughan JP, Ilyas AM. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469(4):1089–94. doi: 10.1007/s11999-010-1637-5.
32. Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC, Sanders DB. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(6):1353–7. doi: 10.1016/j.clinph.2008.01.101.
33. Klauser AS, Halpern EJ, Zordo T de, Feuchtner GM, Arora R, Gruber J et al. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. *Radiology* 2009; 250(1):171–7. doi: 10.1148/radiol.2501080397.
34. SUNDERLAND S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951; 74(4):491–516. doi: 10.1093/brain/74.4.491.
35. Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound: emerging from the twilight. *Muscle Nerve* 2011; 43(6):777–9. doi: 10.1002/mus.22062.
36. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009; 40(6):960–6. doi: 10.1002/mus.21431.

37. Grimm A, Vittore D, Schubert V, Rasenack M, Décard BF, Heiling B et al. Ultrasound aspects in therapy-naive CIDP compared to long-term treated CIDP. *J Neurol* 2016; 263(6):1074–82. doi: 10.1007/s00415-016-8100-9.
38. Zaidman CM, Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve* 2014; 50(5):733–8. doi: 10.1002/mus.24227.
39. Goedee HS, Brekelmans GJF, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(1):154–9. doi: 10.1016/j.clinph.2013.05.025.
40. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol* 2015; 126(11):2216–25. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.011.
41. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(1):160–5. doi: 10.1016/j.clinph.2013.07.023.
42. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013; 260(12):3115–21. doi: 10.1007/s00415-013-7123-8.
43. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon M-S. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(3):635–41. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.014.
44. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon M-S. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve* 2016; 54(5):864–71. doi: 10.1002/mus.25138.
45. Di Pasquale A, Morino S, Loreti S, Bucci E, Vanacore N, Antonini G. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology* 2015; 84(8):803–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001291.
46. Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, Nishitani M, Sueda Y, Mimori Y et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004; 219(1-2):15–21. doi: 10.1016/j.jns.2003.11.011.
47. Jang JH, Cho CS, Yang K-S, Seok HY, Kim B-J. Pattern analysis of nerve enlargement using ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(9):1893–9. doi: 10.1016/j.clinph.2013.12.115.

48. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon M-S. Multifocal motor neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19(2):165–74. doi: 10.1111/jns5.12067.
49. Rattay TW, Winter N, Décard BF, Dammeier NM, Härtig F, Ceanga M et al. Nerve ultrasound as follow-up tool in treated multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2017; 24(9):1125–34. doi: 10.1111/ene.13344.
50. Niu J, Li Y, Liu T, Ding Q, Cui L, Guan Y et al. Serial nerve ultrasound and motor nerve conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2019; 60(3):254–62. doi: 10.1002/mus.26611.
51. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon M-S. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimaging* 2015; 25(2):207–16. doi: 10.1111/jon.12079.
52. Grimm A, Axer H, Heiling B, Winter N. Nerve ultrasound normal values - Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(7):1403–9. doi: 10.1016/j.clinph.2018.03.036.
53. Tagliafico A, Martinoli C. Reliability of side-to-side sonographic cross-sectional area measurements of upper extremity nerves in healthy volunteers. *J Ultrasound Med* 2013; 32(3):457–62. doi: 10.7863/jum.2013.32.3.457.
54. Goedee HS, Brekelmans GJF, van Asseldonk JTH, Beekman R, Mess WH, Visser LH. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy--a review of the literature. *Eur J Neurol* 2013; 20(10):1342–51. doi: 10.1111/ene.12182.

# Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Ehefrau, die mir immer wieder Zuversicht gegeben hat, auch in schwierigen Phasen nicht aufzugeben und mein Ziel konsequent weiter zu verfolgen.

Auch möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Patienten und Kontrollprobanden, die an diese Studie teilgenommen haben, bedanken.

Einen wichtigen Beitrag leistete auch meine Betreuerin Frau Prof. Dr. med. H. Krämer-Best, indem sie stets Verständnis für meine Fragestellungen zeigte und mich immer wieder mit der perfekten Hilfestellung auf den richtigen Weg führte.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. med. H. Huttner für den motivierenden Zuspruch und die beharrliche Unterstützung.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Arbeitskollegen für die Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

# Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_