

**Sonographische Erfassung der Zwerchfellfunktion bei gesunden Kindern  
sowie bei Kindern mit Spinaler Muskelatrophie  
und Morbus Pompe**

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

vorgelegt von Below, Alina  
aus Neustadt am Rübenberge

Gießen (2022)

**Sonographische Erfassung der Zwerchfellfunktion bei gesunden Kindern  
sowie bei Kindern mit Spinaler Muskelatrophie  
und Morbus Pompe**

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

vorgelegt von Below, Alina  
aus Neustadt am Rübenberge

Gießen (2022)

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Abteilung für

Kinderneurologie und Sozialpädiatrie

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Hahn

Gutachterin: Prof. Dr. Roeb

Tag der Disputation: 10.01.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellungen und Zielsetzungen</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Grundlagen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Zwerchfellsonographie .....	6
<i>Zwerchfellultraschall als diagnostische Möglichkeit</i> .....	6
<i>Erfassung der Zwerchfelldicke</i> .....	6
<i>Erfassung der Zwerchfellbeweglichkeit</i> .....	7
<i>Vorteile der Zwerchfellsonographie</i> .....	8
<i>Bisheriger Einsatz</i> .....	9
3.2. Spinale Muskelatrophie (SMA).....	10
3.3 Morbus Pompe.....	14
3.4 Ateminsuffizienz .....	17
3.5 Die Bedeutung des Zwerchfells.....	21
<b>4 Methodik</b> .....	<b>25</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	25
4.2 Materialien.....	25
4.3 Bestimmung der Zwerchfelldicke .....	25
4.4 Bestimmung der Zwerchfellbeweglichkeit.....	27
4.5 Reproduzierbarkeit .....	28
4.6 Einteilung der Kinder nach Altersgruppen.....	28
4.7 Statistik .....	28
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
5.1 Basisdaten.....	30
5.2 Reproduzierbarkeit .....	32
5.3 Zwerchfelldicke .....	35
5.3.1 <i>Kontrollgruppe</i> .....	35
5.3.2 <i>Seitenvergleich</i> .....	36
5.3.3 <i>Korrelation von Geschlecht und Zwerchfelldicke</i> .....	36
5.3.4 <i>Zwerchfelldicke in Abhängigkeit vom Alter</i> .....	38
5.3.5 <i>Perzentilen</i> .....	41
5.3.6 <i>Veränderungen der Zwerchfelldicke bei SMA und M. Pompe</i> .....	42
5.3.7 <i>Thickening Fraction (TF-Wert)</i> .....	48

5.3.8 Vergleich der Zwerchfelldicke zwischen den SMA Typen.....	49
5.4 Zwerchfellverschieblichkeit .....	51
5.4.1 Kontrollgruppe.....	51
5.4.2 Seitenvergleich .....	51
5.4.3 Geschlecht und Zwerchfellamplitude.....	51
5.4.4 Zwerchfellverschieblichkeit in Abhängigkeit des Alter und der Altersgruppen.....	52
5.4.5 Perzentilen .....	54
5.4.6 SMA und M. Pompe .....	56
5.5 Fallbeispiele.....	59
Fallbeispiel 1: SMA Typ 1-Patient mit Heimbeatmung.....	59
Fallbeispiel 2: SMA Typ1-Patient nach Erstdiagnose.....	61
Fallbeispiel 3: SMA Typ 1-Patient.....	63
Fallbeispiel 4: M. Pompe-Patient mit ausgeprägter Symptomatik.....	65
Fallbeispiel 5: M. Pompe-Patient mit milder Symptomatik.....	66
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>68</b>
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	68
6.2 Ergebnisdiskussion im Kontext anderer Studien.....	69
6.3 Zwerchfelldicke .....	69
6.4 Zwerchfellverschieblichkeit .....	71
6.5 Reproduzierbarkeit .....	72
6.6 Veränderungen der Zwerchfellparameter bei Patienten mit SMA .....	72
6.7 Veränderungen der Zwerchfellparameter bei Patienten mit M. Pompe .....	75
6.8 Stärken und Schwächen der Studie .....	77
<b>7.1 Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
<b>7.2 Summary .....</b>	<b>80</b>
<b>8 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>9 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>10 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>11 Anhang .....</b>	<b>92</b>
11.1 Einwilligungserklärung .....	92
<b>12 Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>101</b>
<b>13 Danksagung.....</b>	<b>102</b>

# 1 Einleitung

Eine Überprüfung der Lungenfunktion ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen in der Pädiatrie erforderlich. Neben chronischen Erkrankungen, die vorrangig die Lunge selbst betreffen, wie z.B. die Mukoviszidose oder das Asthma bronchiale können auch neuromuskuläre Erkrankungen wie z.B. die Spinale Muskelatrophie (SMA) und der M. Pompe zu einer Gasaustauschstörung führen (Khatwa and Dy, 2015). Bei diesen Erkrankungen kann es im Verlauf akut im Rahmen eines Infektes oder schleichend zu einer Ateminsuffizienz kommen, die zunächst häufig unbemerkt bleibt (Farrar et al., 2017; Finkel et al., 2018).

Um Lungenfunktionsstörungen frühzeitig zu erkennen, ist es notwendig die Atemfunktion objektiv zu erfassen. Dafür stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Auswahl. Unterschieden wird zwischen invasiven und nicht-invasiven Methoden. Weiterhin können Untersuchungen, die eine aktive Patientenmitarbeit erfordern von Untersuchungen ohne notwendige Patientenmitarbeit abgegrenzt werden (Kabitz et al., 2014). In der Erwachsenen-Medizin wird initial als nicht-invasive Basisuntersuchung die Spirometrie eingesetzt. Bei der statischen Spirometrie können das Atemzugvolumen, die Vitalkapazität sowie das inspiratorische und expiratorische Reservevolumen bestimmt werden. Für diese Untersuchungen ist eine aktive Mitarbeit seitens des Patienten notwendig. Dies kann gerade im Kleinkindalter Schwierigkeiten bereiten (Vogt et al., 2014). Weitere Untersuchungsmethoden sind die Bodyplethysmographie oder Gasdilutionsmethoden (Gappa et al., 2001). Die Ganzkörperplethysmographie ist eine nicht-invasive diagnostische Methode, die nicht auf eine aktive Patientenmitarbeit angewiesen ist und so schon bei kleinen Kindern eingesetzt werden kann. Jedoch ist auch dieses Verfahren aufwendig und steht nicht in jeder Klinik zur Verfügung (Eber, 2019). Neben den oben genannten Parametern, kann dabei zusätzlich das Residualvolumen berechnet werden. Statt einer Ganzkörperplethysmographie, kann die Spirometrie auch durch eine Gasdilutionsmethode ergänzt werden. Zu nennen sind hierbei die Helium-Einwaschung und die Helium-Auswaschmethode mit reinem Sauerstoff. Die Methode ist jedoch besonders bei Obstruktionen störanfällig und zeitaufwendiger als die Plethysmographie (Eber, 2019).

Während bei Schulkindern ab dem 6. Lebensjahr häufig die gleiche Diagnostik wie bei Erwachsenen angewandt werden kann, stellt die Atemfunktionsdiagnostik im Kleinkind- und Säuglingsalter eine größere Herausforderung dar (Vogt et al., 2014). In dieser Altersgruppe kann die Atemfunktion zunächst anhand der klinischen Beobachtung abgeschätzt werden. Dazu wird die Atemfrequenz gezählt und das Kind auf Einziehungen oder Nasenflügeln beobachtet (Speer et al., 2018). Für Säuglinge gibt es bisher keine einheitliche Meinung, welcher diagnostische Test eingesetzt werden soll (Godfrey et al., 2003). Für die Lungenfunktionsuntersuchung in dieser Altersgruppe stehen zu wenig geeignete und standardisierte Methoden zur Verfügung (Gappa et al., 2001). Gerade das frühzeitige Erkennen einer schleichend einsetzenden Ateminsuffizienz, die lange asymptomatisch bleiben kann, ist vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter eine Herausforderung (Bersanini et al., 2012; Beydon et al., 2007). Apparative Diagnostiken, wie die Lungenfunktionsuntersuchung, die bei Erwachsenen routinemäßig eingesetzt wird, sind aufgrund der notwendigen Patientenmitarbeit bei kleinen Kindern weniger aussagekräftig (Vogt et al., 2014). Zudem tolerieren Kleinkinder für apparative Verfahren notwendige Gesichtsmasken oder Mundstücke ungern, sodass für aussagekräftige Untersuchungen eine Sedierung erforderlich sein kann. Vor allem bei Patienten mit Vorerkrankungen kann jedoch schon eine leichte Sedierung risikobehaftet sein (Godfrey et al., 2003). Andere Untersuchungen sind invasiv und somit bei Kindern auch nicht die Methode der ersten Wahl (Vogt et al., 2014). Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern mit neuromuskulären Erkrankungen (NME) wie SMA oder M. Pompe wäre eine frühzeitige Erkennung einer behandlungsdürftigen Ateminsuffizienz jedoch wünschenswert (Fauroux and Khirani, 2014). Lungenfunktionsprüfungen anhand der Spirometrie sind etwa ab einem Alter von 6-7 Jahren aussagekräftig, da sie von der Kooperation der Kinder abhängig sind (Marchal et al., 2000).

Als gute Methode, um die Funktion der Atemmuskulatur zu erfassen, ist bereits die Mundverschlussdruckmessung etabliert. Die dabei messbare inspiratorische Muskelbeanspruchung fällt bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen höher aus. Es wurde zudem gezeigt, dass diese Messung insbesondere bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen auch Rückschlüsse auf die Notwendigkeit und Dauer einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung geben kann. Des Weiteren kann mithilfe

dieser Diagnostik auch das Risiko einer respiratorischen Erschöpfung im Falle eines pulmonalen Infekts abgeschätzt werden (Hahn, 2008).

Als weitere nicht-invasive Methode, die keine wesentliche aktive Beteiligung seitens des Patienten erfordert, bietet sich die Zwerchfellsonographie an (Santana et al., 2020). Diese wurde bereits 1975 von Haber et al. als diagnostische Möglichkeit beschrieben (Haber et al., 1975). In einigen Zentren wird diese Methode der Atemfunktionsmessung bereits bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen eingesetzt (Dres et al., 2017). In der Erwachsenenneurologie findet die Zwerchfellsonographie teilweise bereits im klinischen Alltag Anwendung. Einige Studien berichten über den möglichen Einsatz der Zwerchfellsonographie bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS) oder Muskeldystrophie Duchenne (De Bruin et al., 1997; Laviola et al., 2018; Santana et al., 2020; Wen et al., 2021). Für Patienten mit ALS wurde bereits gezeigt, dass die sonographischen Zwerchfellparameter einen Hinweis auf die Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung geben können (Fantini et al., 2019). Es ist daher anzunehmen, dass die Zwerchfellsonographie auch bei anderen neuromuskulären Erkrankungen wie der SMA einen guten Anhaltspunkt für die Notwendigkeit einer Beatmung darstellen könnte. In der Pädiatrie findet diese Untersuchungsmethode bislang wenig Anwendung. Dabei ist insbesondere die Datenlage bei gesunden Kindern noch unzureichend (Kabitz et al., 2014).

Nach aktuellem Kenntnisstand liegen kaum Studien zu den sonographischen Zwerchfellparametern bei gesunden Kindern vor. Es ist lediglich eine Studie bekannt, die sich mit diesem Thema befasst und gesunde Kinder untersucht hat (El-Halaby et al., 2016). Es gibt derzeit keine Standardwerte für die Zwerchfelldicke und die Bewegungsamplitude bei Säuglingen und Kindern. Es liegen zudem kaum Daten zur Zwerchfellsonographie bei neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter vor. Eine Studie hat Zwerchfellparameter zwischen Kindern mit einer SMA-Typ 1 mit denen anderer SMA-Typen verglichen (Buonsenso et al., 2020). Insbesondere existieren jedoch keine Studien, die die Befunde von Kindern mit SMA oder M. Pompe mit denen gesunder Kinder vergleichen.

Zu der Zwerchfellsonographie bei Kindern mit M. Pompe existieren aktuell keine Studien.



## **2 Fragestellungen und Zielsetzungen**

Erstes Hauptziel dieser Arbeit ist die Erstellung von Normalwerten für sonographische Zwerchfellparameter in Abhängigkeit vom Alter bei gesunden Kindern. Dafür sollen die Zwerchfelldicke und die Zwerchfellamplitude bei einer gesunden Kontrollgruppe erhoben werden. Eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit soll überprüft werden und Normalwerte sollen aufgestellt werden. Dabei ist vor allem die untere Normgrenze von Bedeutung.

Zweites Hauptziel ist die Bestimmung der Intraobserver-Validität anhand von Untersuchungen an zwei verschiedenen Tagen.

Drittes Hauptziel ist, zu untersuchen, inwiefern die Zwerchfellparameter bei Kindern mit SMA und M. Pompe im Vergleich zu gesunden Kindern verändert sind. Es soll getestet werden, ob signifikante Unterschiede zu den gesunden Kindern bestehen. In einem weiteren Schritt wird untersucht, bei wie vielen Patienten die Messwerte unterhalb des Normbereichs liegen.

### **2.1. Normalwerte für sonographische Zwerchfellparameter**

Es sollen Referenzwerte für die Parameter der Zwerchfelldicke und der Zwerchfellamplitude während Ruheatmung erstellt werden. Hierbei soll zudem die Frage beantwortet werden, ob die Parameter vom Alter oder Geschlecht abhängig sind.

### **2.2. Reproduzierbarkeit der Zwerchfellsonographie im Kindesalter**

Es soll die Reproduzierbarkeit der sonographischen Zwerchfellparameter (Zwerchfelldicke in Atemruhelage und in Inspiration rechts und links) im Kindesalter ermittelt werden. Hierbei ist insbesondere die Frage, ob die Untersuchung als Routineuntersuchung ausreichend reproduzierbar und für den Alltag zu empfehlen ist.

### **2.3. Vergleich der Referenzwerte der Zwerchfellparameter mit den Werten von Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen.**

Es soll untersucht werden, ob und inwiefern sich die sonographische Zwerchfelldicke und Zwerchfellverschieblichkeit zwischen gesunden Kindern und Patienten mit SMA sowie M. Pompe unterscheiden. Zudem geht es um die Frage, inwieweit der Schweregrad der Erkrankung Einfluss auf die Parameter hat.

# 3 Grundlagen

## 3.1 Zwerchfellsonographie

### 3.1.1 Zwerchfellultraschall als diagnostische Möglichkeit

Bereits 1975 wurde die Zwerchfellsonographie von Haber als diagnostische Möglichkeit beschrieben (Haber et al., 1975). Grundsätzlich sind dabei zwei Methoden zu unterscheiden. Erstens kann die Zwerchfelldicke im B-Mode interkostal in Atemruhelage sowie end-inspiratorisch gemessen werden. Zweitens besteht die Möglichkeit die Amplitude des Zwerchfells im M-Mode während des Atemzyklus zu betrachten (Faysoil et al., 2018).

### 3.1.2 Erfassung der Zwerchfelldicke

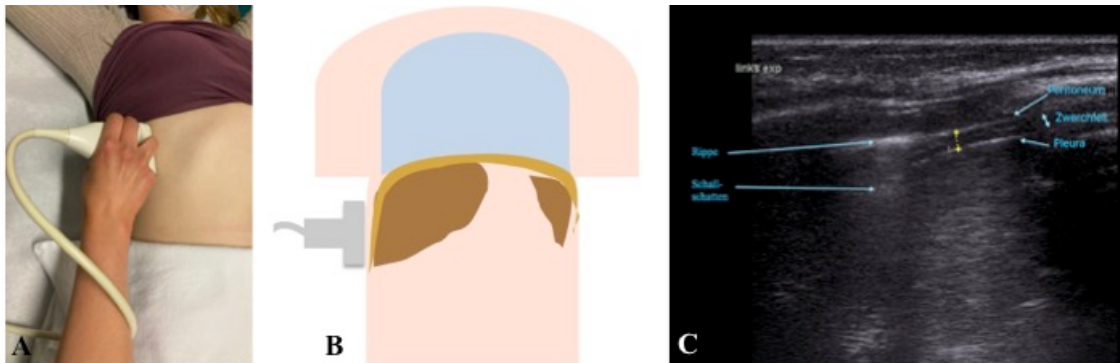
Die Zwerchfelldicke in Atemruhelage und die Zunahme der Zwerchfelldicke in Inspiration kann in der Appositionszone gemessen werden. Hierbei wird ein Linearschallkopf im B-Mode gewählt und zwischen der vorderen und mittleren Axillarlinie aufgesetzt. Das Zwerchfell ist auf diese Weise als hypoechogene Muskelschicht zwischen zwei hyperechogenen Linien darstellbar. Die hypoechogene Linie wird schallkopfnah durch das Peritoneum und schallkopffern durch die Pleura gebildet (Faysoil et al., 2018).

Für die Untersuchung wird die Rückenlage bevorzugt, da so die Seit-zu-Seit Variabilität verringert und die Reproduzierbarkeit verbessert wird (Sarwal et al., 2013).

Normalerweise nimmt die Zwerchfelldicke bei Inspiration zu. Bei einer akuten Zwerchfellparese kann die Zwerchfelldicke an sich noch im Normbereich liegen. In einem solchem Fall kann zusätzlich der *thickening fraction*-Wert (TF-Wert) beurteilt werden. Dieser Wert gibt den Grad der Verdickung an und entspricht der Differenz zwischen der endinspiratorischen und der endexpiratorischen Dicke geteilt durch die endexpiratorische Zwerchfelldicke (Faysoil et al., 2018; Sarwal et al., 2013).

Die meisten Studien, die zu diesem Thema erschienen sind, beziehen sich auf die Zwerchfelldicke bei Erwachsenen. Diese Studien berichten von einer durchschnittlichen

Dicke von ca. 0,19 cm bei Männern und 0,14 cm bei Frauen (Boon et al., 2013; Boussuges et al., 2009; Carrillo-Esper et al., 2016; Cohn et al., 1997; Sarwal et al., 2013; Spiesshoefer et al., 2020; Ueki et al., 1995).



**Abbildung 1:** Das Bild A zeigt die Positionierung des Schallkopfes für die interkostale Sicht mit Positionierung im 9. Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie. Im Bild B ist die Untersuchungsposition schematisch dargestellt. Die Abbildung C zeigt das zugehörige Ultraschallbild in Atemruhelage. Dabei sind das Zwerchfell zwischen Peritoneum und Pleura sowie eine Rippe eingezeichnet (eigene Abbildung).

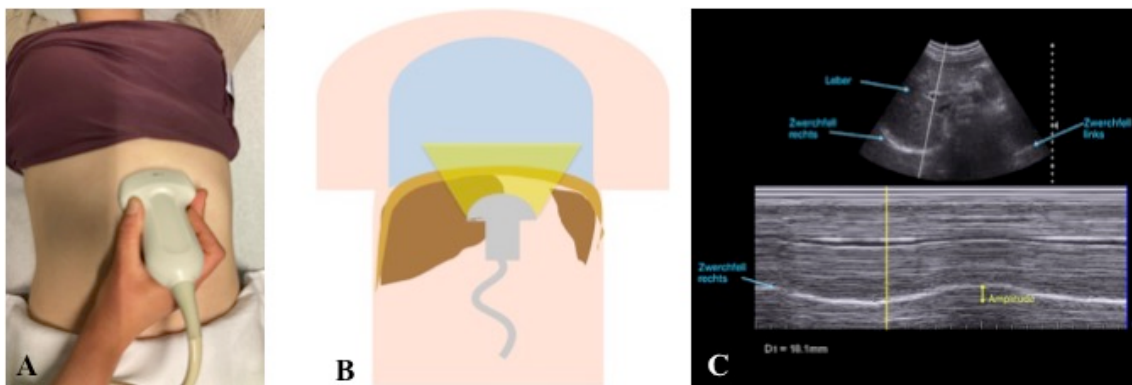
Ein atrophisches Zwerchfell bestehe je nach Literaturquelle bei einer Dicke unter 0,15 oder 0,2cm. Allerdings kann die Dicke allein keine ausreichenden Hinweise geben. Aus diesem Grund wird häufig der TF-Wert zugezogen. Bei gesunden Personen nimmt die Zwerchfelldicke um 28–96% zu. Als kritischer Wert für eine Zwerchfellparese wurde ein *Cut-off* von 20% festgelegt (Carrillo-Esper et al., 2016; Sarwal et al., 2013).

### 3.1.3 Erfassung der Zwerchfellbeweglichkeit

Es besteht zudem die Möglichkeit die Zwerchfellbeweglichkeit zu messen. Die Diaphragmabeweglichkeit wird dazu von subkostal im M-Mode dargestellt. Hierbei dient auf der rechten Seite die Leber und auf der linken Seite die Milz als Schallfenster. Bei dieser Untersuchung wird in den Publikationen ein niederfrequenter Konvex-Schallkopf verwendet. Dieser wird bei Erwachsenen subcostal zwischen der Medioclavicularlinie und der vorderen Axillarlinie aufgesetzt. Bei Kindern ist es auch möglich, beide Zwerchfellkuppen von subxiphoidal auf einem Bild zu beurteilen (Fayssoil et al., 2018). Es wurde beschrieben, dass die Untersuchung auf der rechten Seite ein aussagekräftigeres

Bild bringt, da die Leber rechts ein besseres Schallfenster darstellt als die Milz auf der linken Seite (Cohen et al., 1994).

Cohen et al. zeigten, dass die Zwerchfellamplitude bei Ruheatmung mit dem Inspirationsvolumen korreliert (Cohen et al., 1994). Auch Carrié et al. bestätigt einen Zusammenhang zwischen der rechtsseitig gemessenen maximalen Zwerchfellamplitude und der forcierten Vitalkapazität (Carrié et al., 2016).



**Abbildung 2:** Das Bild A zeigt die Positionierung des Schallkopfes für die subxiphoidale Ansicht, wobei der Schallkopf mittig unter dem Xiphoid aufgesetzt wird und nach kranial gerichtet wird. Die Abbildung B zeigt schematisch den Weg der Ultraschallwellen. Das Bild C zeigt das zugehörige Ultraschallbild, indem beide Hemidiaphragmen zu sehen sind (eigene Abbildung).

### 3.1.4 Vorteile der Zwerchfellsonographie

Ein wichtiger Vorteil der Zwerchfellsonographie liegt darin, dass die Untersuchung nicht invasiv ist und keine radioaktive Strahlung verwendet wird (Sferrazza Papa et al., 2016). Des Weiteren werden keine komplexen Geräte benötigt. Ein normales Ultraschallgerät ist für die Untersuchung ausreichend. Dieses ist in Kliniken großflächig verfügbar. Da das Gerät in der Regel mobil ist, kann die Untersuchung direkt am Patientenbett stattfinden. Ein weiterer Vorteil ist der geringe Zeitaufwand. Die Untersuchung beansprucht meist weniger als 15 Minuten (Santana et al., 2020). Zudem weist die Methode bei Erwachsenen eine hohe Reproduzierbarkeit auf (Boussuges et al., 2009). Houston et al. bestätigt, dass die Zwerchfellsonographie der Fluoroskopie qualitativ und quantitativ überlegen ist und bevorzugt eingesetzt werden sollte (Houston et al., 1995).

### 3.1.5 Bisheriger Einsatz

Obwohl die Zwerchfellsonographie schon vor einigen Jahren beschrieben wurde, hat sich der praktische Einsatz erst vor wenigen Jahren etabliert. Heute wird sie vorwiegend auf Intensivstationen genutzt. Nach Dres et al. besteht bei über der Hälfte der Patienten auf den Intensivstationen eine Dysfunktion des Zwerchfells. Aufgrund der mechanischen Beatmung bei den Intensivpatienten kommt es zusätzlich zu einer Zwerchfellatrophie, welche die Funktion weiter beeinträchtigt. Um dies frühzeitig zu diagnostizieren, kann die Zwerchfellsonographie eingesetzt werden (Dres et al., 2017).

Des Weiteren ist der Einsatz der Zwerchfellsonographie bei respiratorischen Erkrankungen beschrieben (Santana et al., 2020). Bereits 1997 wurde beobachtet, dass es bei Patienten mit Asthma zu einer leichten Zunahme der Zwerchfelldicke kommt (de Bruin et al., 1997). Bei Patienten mit Cystischer Fibrose wurden ebenso höhere Werte für die Zwerchfelldicke gemessen. Dies wird am ehesten auf die vermehrte Atemarbeit und das Training zurückgeführt (Pinet et al., 2003). Paulin et al. zeigte, dass die Zwerchfellamplitude bei Patienten mit COPD geringer ausfällt als bei gesunden Individuen (Paulin et al., 2007). Routinemäßig kommt die Zwerchfellsonographie bei pulmonalen Erkrankungen aktuell jedoch noch nicht zum Einsatz (Santana et al., 2020).

Einige wenige Studien liegen zur Zwerchfellsonographie bei neuromuskulären Erkrankungen vor. Diese beziehen sich fast ausschließlich auf erwachsene Patienten. Da bei neuromuskulären Erkrankungen häufig auch die Atemmuskeln mitbetroffen sind, wird in der Regel auch eine respiratorische Diagnostik eingeleitet. Zumeist wird dabei primär die Spirometrie genutzt. Wie oben erläutert, ist diese Untersuchung von der Mitarbeit des Patienten abhängig und somit nicht in allen Fällen aussagekräftig. Im Gegensatz zu den anderen von der Patientenmitarbeit unabhängigen Untersuchungen hat die Zwerchfellsonographie den Vorteil der Noninvasivität (Santana et al., 2020). Am besten untersucht ist die Zwerchfellsonographie unter den neuromuskulären Erkrankungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose. Hier konnte gezeigt werden, dass dabei die Zwerchfelldicke verringert ist und gut mit den Lungenfunktionsparametern korreliert (Fantini et al., 2016; Hiwatani et al., 2013). Zusätzlich kam Fantini et al. zu dem Schluss, dass die Zwerchfellsonographie bei ALS-Patienten eingesetzt werden kann, um die Notwendigkeit einer Beatmung frühzeitig abzuschätzen (Fantini et al., 2019).

## **3.2. Spinale Muskelatrophie (SMA)**

Die SMA ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei 1:11000 und die Rate der Überträger bei 1:54 (Sugarman et al., 2012). Sie ist eine der häufigsten genetischen Erkrankungen, die im Kindesalter zum Tod führen können. Für lange Zeit stand keine kausale Therapieoption zur Verfügung (Farrar and Kiernan, 2015). Als Ursache der Erkrankung können zumeist homozygote Deletionen des Survival-Motor-Neuron-1-Gens (SMN1-Gen) auf dem Chromosom 5q13 identifiziert werden. Dieses Gen kodiert für das SMN-Protein, welches für die korrekte Funktion von Motoneuronen verantwortlich ist. Die genaue Funktion des Proteins ist aber nicht ganz klar. Im Falle einer Deletion in diesem Gen auf beiden Allelen wird zu wenig von dem schützenden Protein gebildet und es kommt zur Degeneration der Vorderhornzellen im Rückenmark. Folglich werden die von diesen Vorderhornzellen innervierten Muskelfasern nicht innerviert und atrophieren. Menschen haben ein paraloges Gen, das sog. SMN2-Gen, welches in mehreren Kopien vorliegt (meist 2-4). Dieses unterscheidet sich vom SMN1-Gen im Austausch einer Base. Hierdurch kommt es zu einem gestörten Spleiß-Vorgang, häufig mit Verlust des Exon 7. Das daraus gebildete SMN2-Protein ohne Exon 7 ist nicht funktionsfähig und wird schnell abgebaut. Jedoch wird dieses Exon nicht aus jedem SMN2-Transkript herausgeschnitten, sodass ein Teil des vom SMN2-Gen produzierten Proteins (ca. 10%) funktionsfähig ist. Da bei Kindern mit einer SMA eine Mutation in beiden Allelen des SMN1-Gens vorliegt, sind sie auf das Protein des SMN2-Gens angewiesen. Die Schwere der Symptomatik ist von der Anzahl der SMN2-Genkopien abhängig, welche sich von Patient zu Patient unterscheiden kann. Je mehr SMN2-Kopien vorliegen, desto milder ist die Symptomatik der Erkrankung ausgeprägt (Kolb and Kissel, 2015).

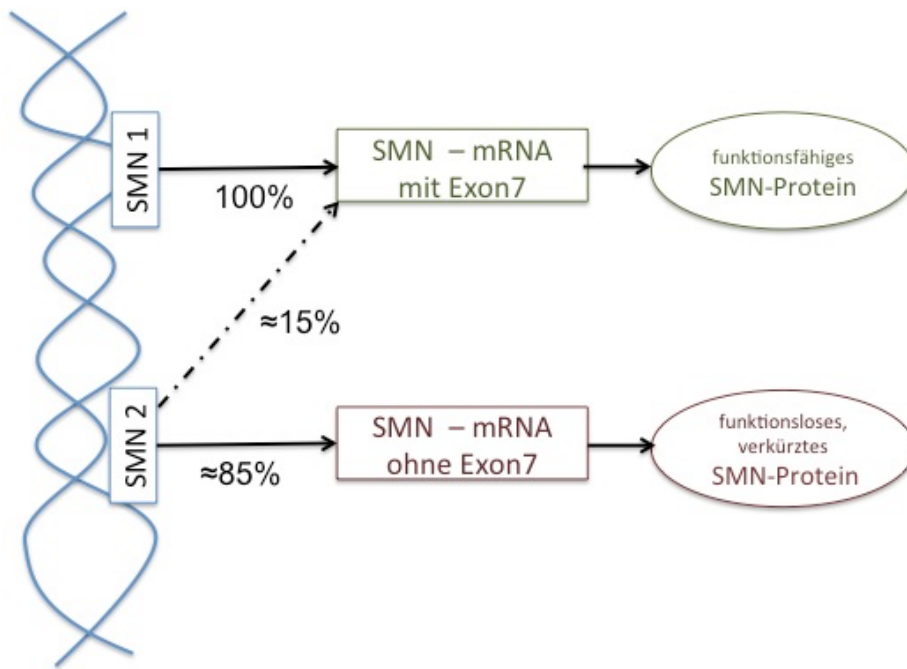


Abbildung 3: Genetische Grundlage der SMA. Modifiziert nach Kolb/Kissel 2015.

### 3.2.1 Klinik und Einteilung

Die SMA kann in verschiedene Gruppen unterteilt werden. Die Unterteilung erfolgt neben dem Manifestationsalter vor allem anhand der erreichten bestmöglichen motorischen Meilensteine. Bei der SMA Typ I ist es für die betroffenen Kinder zu keinem Zeitpunkt möglich selbstständig frei zu sitzen. Die Diagnose wird bei dieser Form meist im Alter unter 6 Monaten gestellt und die Lebenserwartung beträgt ohne Therapie weniger als 2 Jahre. Diese Form wird nach den Erstbeschreibern auch Werdnig-Hoffman-Erkrankung genannt. Kinder, die das freie Sitzen erlernen, aber nie frei Stehen können, werden zum Typ II gezählt. Das Manifestationsalter liegt zwischen 6 und 18 Monaten und die Lebenserwartung bei 10 bis 40 Jahren. Patienten mit SMA, die frei Gehen können, werden als SMA Typ III klassifiziert. Erste Symptome treten bei dieser Form nach dem 18. Lebensmonat auf und die Lebenserwartung kann als normal angesehen werden. (Russman, 2007).



**Tabelle 1: Einteilung der SMA. Modifiziert nach Bharucha-Goebel/Kaufmann (2017)**

SMA-Typ	Häufigkeit	SMN2 Kopien	Manifestationsalter	max. Meilensteine	Klinik
<b>I</b>	50-60%	2,3	0-6 Monate	kein freies Sitzen	Respiratorisches Versagen, schwacher Hustenstoß, paradoxe Atmung, Kontrakturen, Schwäche
<b>II</b>	30%	2,3,4	<18 Monaten	freies Sitzen	Respiratorische Insuffizienz, Tremor, Skoliose, Kontrakturen, Schwäche
<b>II</b>	10%	3,4	18 Monate – 21 Jahre	freies Gehen	variable Schwäche, Kontrakturen, Skoliose

### 3.2.2 Diagnostik

Die Einleitung einer Stufendiagnostik auf eine Spinale Muskelatrophie erfolgte bisher bei klinischem Verdacht. Seit kurzem steht aber ein Neugeborenen-Screening zur Verfügung. Zu den klinischen Merkmalen, die auf eine SMA hindeuten können, zählt eine Muskelhypotonie bei erhaltener Sensibilität und abgeschwächten bis fehlenden Muskeleigenreflexen. Die Schwäche ist bei der SMA typischerweise symmetrisch, proximal stärker ausgeprägt als distal und betrifft die Beine in größerem Ausmaß als die Arme. Besteht bei den klinischen Auffälligkeiten der Verdacht auf eine Muskelatrophie sollte die Abklärung in einem Zentrum erfolgen. Zunächst wird ein SMN-Gendeletionstest durchgeführt, der die häufigste Form der SMA aufdeckt (Farrar and Kiernan, 2015). Bei einer homozygoten Deletion des SMN-1-Gens wird die Diagnose der SMA als gesichert angesehen.

Sollte der Test trotz klinischer Hinweise auf das Vorliegen einer SMA negativ ausfallen, sollten weitere diagnostische Tests, wie elektrophysiologische Tests (EMG, Nervenleitgeschwindigkeit) und die Bestimmung der Kreatinkinase durchgeführt werden und auch weitere neuromuskuläre Erkrankungen als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Bei für Motorneuronenerkrankungen typischen Veränderungen im EMG, sollte eine genauere Untersuchung auf SMN1-Mutationen empfohlen werden, die bei Deletion eines SMN-Allels Punktmutationen in dem zweiten SMN-Allel aufdecken kann. Bislang ist die Sequenzierung des Gens allerdings noch nicht in vielen Laboren möglich und gilt als Spezialuntersuchung. Wenn beide SMA-Allele intakt sind, sollten differentialdiagnostisch auch Erkrankungen wie die SMA mit akuter respiratorischer

Beeinträchtigung (SMARD), X-chromosomal gebundene SMA oder distale SMA oder ALS in Betracht gezogen werden, da bei diesen Formen andere genetische Ursachen zugrunde liegen. (Farrar and Kiernan, 2015; Wang et al., 2007).

### 3.2.3 Therapie

Eine spezifische Therapie für die SMA war lange Zeit nicht möglich. Symptomatisch wurden die Betroffenen durch Hilfsmittel wie zum Beispiel einen Rollstuhl, Atemunterstützung oder Ernährungshilfen behandelt. Je nach Schwere der Erkrankung war die Lebensqualität stark eingeschränkt und die Lebensdauer reduziert (Ross and Kwon, 2019).

Die neuen medikamentösen Ansätze zielen auf unterschiedlichem Weg darauf ab, die Konzentration an funktionsfähigem SMN-Protein in den Motoneuronen zu erhöhen (Stevens et al., 2020). Seit 2016 ist das erste Medikament zugelassen, das den Verlauf der Erkrankung nachweislich günstig beeinflusst. Das Medikament mit Namen Spinraza (Nusinersen), ein Antisense-Oligonukleotid, wird intrathekal verabreicht. Das Oligonukleotid bindet an die SMN-2-prä-mRNA und bewirkt, dass das Exon 7 beim Spleiß-Vorgang nicht herausgeschnitten wird. In der Folge kann mehr funktionsfähiges SMN-Protein gebildet werden und die Motoneuronen vor dem Zelluntergang geschützt werden (Bharucha-Goebel and Kaufmann, 2017). Seit kurzem ist bereits ein zweites Medikament auf dem Markt. Dieses beruht auf der Gentechnik und wird im Gegensatz zu Spinraza einmalig intravenös verabreicht. Onasemnogen-Abepravovec (Handelsname Zolgensma), beinhaltet eine Kopie des SMN1-Gens. Als Vektor dient ein Adeno-assoziiertes Virus (AAV9). Dieses überwindet nach der intravenösen Gabe die Blut-Hirnschranke und befördert das SMN1-Gen in die Motoneurone des ZNS. Dort können die Zellen daraufhin das fehlende Protein selbstständig produzieren. Das Medikament hat eine vergleichbare Wirksamkeit zu Nusinersen. Als Kritikpunkte können die hohen Kosten der Einmaldosis mit über 2 Millionen US-Dollar sowie eine mögliche Lebertoxizität genannt werden (Stevens et al., 2020). Mit Risdiplam ist seit 2021 nun auch ein orales Medikament zugelassen. Es modifiziert, ähnlich wie Nusinersen, den Spleißvorgang der SMN2-prä-mRNA so, dass das Exon 7 nicht entfernt wird (Singh et al., 2020).

## **3.3 Morbus Pompe**

Der Morbus Pompe gehört zu den Glykogenosen und stellt dabei den Typ II dar. Es handelt sich um eine lysosomale Speicherkrankheit. Ursächlich liegt ein Mangel an dem Enzym  $\alpha$ -1,4-Glukosidase vor (Hers, 1963). In der Folge kommt es zu einer Ansammlung von Glykogen in den Lysosomen. Klinisches Leitsymptom ist eine Muskelschwäche aufgrund einer vakuolären Myopathie (Hoffmann, 2019). Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Inzidenz liegt bei ungefähr 1:40000 und ist damit eine seltene Erkrankung (Ausems et al., 1999).

### **3.3.1 Klinik und Einteilung**

Eine Einteilung der Erkrankung kann in drei Formen erfolgen: die infantile Form, die juvenile Form und die adulte Form. Dabei ist die Symptomatik bei der infantilen Form am stärksten ausgeprägt (Hoffmann, 2019). Zu den Symptomen, insbesondere der klassischen infantilen Form, gehören Trinkschwäche, Gedeihstörung, muskuläre Hypotonie, respiratorische Schwierigkeiten und rezidivierende Infektionen der Atemwege. Motorische Meilensteine, wie freies Sitzen oder Stehen, werden von unbehandelten Kindern nicht erreicht. In der klinischen Untersuchung fallen neben der allgemeinen Muskelschwäche eine vergrößerte Zunge und Leber sowie verminderte Muskeleigenreflexe auf. Auch eine Tachykardie oder Tachypnoe sowie eine Zyanose oder Blässe können beobachtet werden. Die Patienten entwickeln zudem häufig eine progrediente hypertrophe Kardiomyopathie. Auch ein Hördefizit kann assoziiert sein (Hout et al., 2003; van der Ploeg and Reuser, 2008). Das mediane Manifestationsalter liegt bei der schweren infantilen Form bei 1,6 Monaten. Ohne Therapie versterben die meisten der Kinder bereits im ersten Lebensjahr im medianen Alter von 7-8 Monaten (van den Hout et al., 2003). Der Grund für das frühe Versterben beruht häufig auf kardiorespiratorischen Komplikationen (Kishnani et al., 2006a). Die respiratorische Beteiligung ähnelt den Veränderungen, wie sie bei neuromuskulären Erkrankungen vorzufinden sind. Im Rahmen einer Beteiligung des Zwerchfells kann es insbesondere im Liegen zu einer Verminderung der Vitalkapazität mit nächtlichen Hypoventilationen und resultierender Tagesmüdigkeit kommen. Eine respiratorische Insuffizienz und Zwerchfellschwäche können bei Erwachsenen sogar zu den ersten klinischen

Manifestationen der Erkrankung gehören. Aus diesem Grund sollte die Lungenfunktionsuntersuchung sowohl im Sitzen, als auch im Liegen erfolgen. Jedoch ergibt sich auch hier bei kleinen Kindern das Problem, dass eine Spirometrie nicht durchführbar ist (Kishnani et al., 2006b).

### 3.3.2 Diagnostik

Als erste Hinweise auf einen M. Pompe bei klinischem Verdacht können eine Kardiomegalie im Röntgen-Thorax sowie Hypertrophiezeichen im EKG gefunden werden. Eine Echokardiographie sollte sich anschließen. Dabei manifestiert sich häufig die hypertrophe Kardiomyopathie mit oder ohne Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts. Bei Kindern mit nachgewiesener hypertropher Kardiomyopathie kann ein EMG eine präklinische Myopathie nachweisen. Laborchemisch ist die Kreatinkinase (CK), als sensitiver, aber wenig spezifischer Parameter erhöht. Auch die Transaminasen sowie die LDH können erhöht sein. Zur Diagnosesicherung ist eine Messung der Glukosidase-Aktivität (GAA-Aktivität) in Hautfibroblasten möglich, alternativ kann die Glukosidase-Aktivität und der Glykogengehalt in einer Muskelbiopsie gemessen werden (Kishnani et al., 2006b). Neu wurde ein Test entwickelt, bei dem die GAA-Aktivität auf einer Trockenblutkarte mit hoher Sensitivität sowie Spezifität bestimmt werden kann. Neben der Verwendung bei Verdacht auf einen Morbus Pompe kann diese einfache Methode auch zum Neugeborenen-Screening verwendet werden (Umaphysivam et al., 2001). Auch wenn Enzymaktivitätsbestimmungen die Methode der Wahl sind, ist es ebenfalls möglich molekulargenetische Untersuchungen durchzuführen. Bislang sind mehrere 100 ursächliche Mutationen bekannt (Kishnani et al., 2006b).

### 3.3.3 Therapie

Lange Zeit gab es keine spezifische Therapiemöglichkeit für die Erkrankung und die Patienten wurden rein symptomatisch bzw. palliativ behandelt (Kishnani and Beckemeyer, 2014). Seit 2006 ist eine Enzyersatztherapie möglich, die darauf abzielt das fehlende Enzym zu ersetzen (Chen et al., 2017). Rekombinante humane  $\alpha$ -Glukosidase (Myozyme®) wird dazu in regelmäßigen Abständen intravenös verabreicht (Hout et al., 2004; Klinge et al., 2005; Pascual, 2009). Es konnte gezeigt werden, dass die medikamentöse Therapie, insbesondere bei einem frühen Therapiebeginn, nachweislich zu einem längeren Überleben, einer verbesserten respiratorischen Funktion sowie einer Minderung der Kardiomyopathie führt. Des Weiteren konnten die Kinder motorische Meilensteine erlernen, die zuvor undenkbar waren (Kishnani et al., 2009).

## **3.4 Ateminsuffizienz**

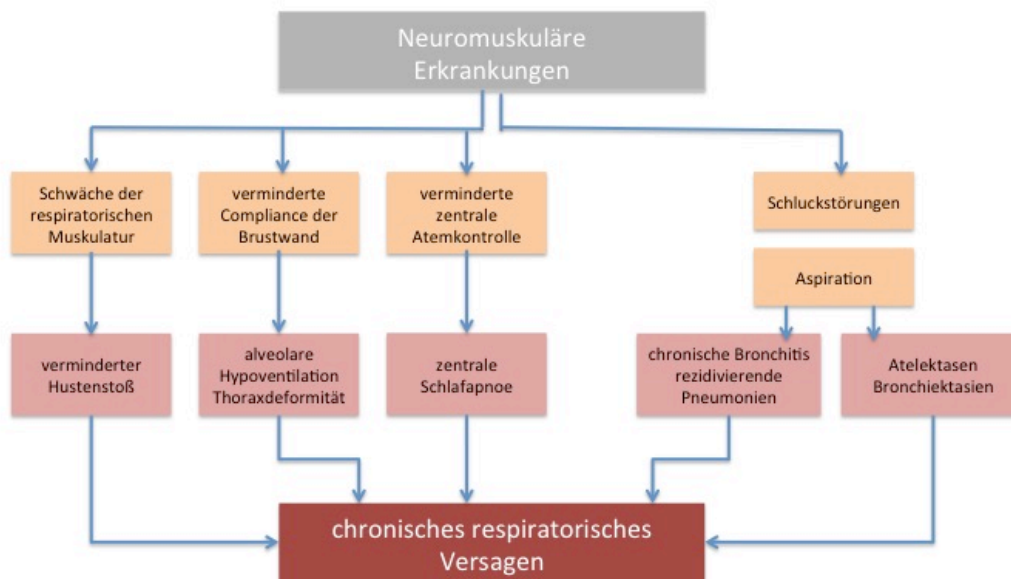
Bei neuromuskulären Erkrankungen kommt es häufig zu einer respiratorischen Muskelschwäche. Diese wird definiert als unzureichende Fähigkeit der respiratorischen Muskeln einen notwendigen normalen Druck und Luftfluss für die In- und Expiration zu generieren (Perrin et al., 2004).

### **3.4.1 Ateminsuffizienz bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen**

Für die hohe Mortalität und Morbidität bei Kindern mit SMA Typ 1 oder 2 sind hauptsächlich die pulmonalen Komplikationen ursächlich. Dazu gehören der schwache Hustenstoß, der eine schlechte Clearance der unteren Luftwege bedingt, die nächtliche Hypoventilation, Lungenunterentwicklung und rezidivierende pulmonale Infektionen, welche die Muskelschwäche weiter verstärken. Die genannten Punkte führen im Laufe der Zeit früher oder später zu einer Ateminsuffizienz. Bei Kindern mit SMA Typ 1 führen diese Aspekte ohne Atemunterstützung meist vor dem 2. Lebensjahr zum Tod durch eine respiratorische Insuffizienz (Wang et al., 2007).

Zwei Formen der respiratorischen Insuffizienz können unterschieden werden. Die eine Form, das hypoxisch-respiratorische Versagen, entsteht durch ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis, Hypoventilation und eingeschränkter Diffusion. Diese Form tritt meist akut getriggert durch einen respiratorischen Infekt auf. Die andere Form wird auch als hyperkapnisch-respiratorisches Versagen bezeichnet (Roussos and Macklem, 1982). Diese ist für progressive neuromuskuläre Erkrankungen typisch. Der Pathomechanismus der Entstehung der respiratorischen Insuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen ist komplex und resultiert aus verschiedenen Säulen (siehe Abbildung 4). Der offensichtlichste Punkt beruht auf der Muskelschwäche. Diese Schwäche betrifft auch die respiratorischen Muskeln und führt zu einem eingeschränkten Atemzugvolumen. Kompensatorisch tritt zunächst eine Tachypnoe auf, um ein ausreichendes Atemzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Auf Dauer kommt es zu einem Missverhältnis von Perfusion und Ventilation und zu einer Prädisposition für die Entstehung von Atelektasen. Schlussendlich kommt es zur Hypoxie. Die Compliance der Brustwand ist bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen doppelt so hoch wie bei gesunden Kindern. Die Folge ist eine ineffiziente Atmung, erhöhte Atemarbeit,

Prädisposition für Atelektasen und eine fixierte Thoraxverformung. Bei gesunden Kleinkindern reift die Lungenfläche in den ersten zwei bis vier Lebensjahren aus. Durch die fehlende Dehnung der Lunge bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist jedoch auch dieser Prozess gestört. Die hohe Compliance des Brustkorbes im Kindesalter führt im Laufe der Jahre durch die reduzierte Dehnung der Rippen bei schwachen respiratorischen Muskeln und der verminderten Atemexkursion zu einer Versteifung der Bänder und Sehnen des Thorax. Ein weiterer wichtiger Parameter der Lungenschädigung bei neuromuskulären Erkrankungen resultiert aus einem verminderten Hustenstoß. Die Voraussetzung für einen effektiven Hustenstoß ist eine schnelle tiefe Inspiration und einer anschließenden maximalen Kontraktion der expiratorischen Muskulatur. Bei neuromuskulären Erkrankungen ist sowohl die schnelle tiefe Inspiration, als auch die Anspannung der expiratorischen Muskeln eingeschränkt, sodass es zu einem ineffektiven Hustenstoß kommt. Das Sekret aus den Atemwegen kann nicht abgehustet werden. Die Folge ist eine Begünstigung für die Kolonisierung der Atemwege mit opportunistischen Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* oder MRSA. Es kommt zu rezidivierenden Infektionen und langfristig zu weiteren Lungenschäden wie Bronchiektasen und Lungenfibrose. (Khatwa and Dy, 2015; Panitch, 2009). Da für einen effektiven Hustenstoß vor allem die Kraft der expiratorischen Muskeln ausschlaggebend sind, und diese bei der SMA stärker eingeschränkt sind als die inspiratorischen, treten mit einem ineffektiven Hustenstoß verbundene Atemwegsinfektionen bei der SMA häufig schon vor der Entwicklung einer Ateminsuffizienz auf (Simonds, 2002).



**Abbildung 4: Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen, aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Simonds, 2002.**

Respiratorisches Versagen tritt bei nahezu allen Kindern mit SMA Typ 1 vor dem 2. Lebensjahr auf, sodass eine Beatmungsunterstützung notwendig wird. Die Progression der respiratorischen Einschränkung ist im Gegensatz zu den anderen Formen der SMA schnell. Zusätzlich ist die Clearance stark eingeschränkt und es entstehen bei fast allen Kindern rezidivierende Lungenentzündungen. Bei der SMA Typ 2 tritt eine Ateminsuffizienz in 40% der Fälle bereits im Kindesalter auf und die Clearance der Atemwege ist ebenfalls frühzeitig eingeschränkt. Ungefähr 25% der Patienten entwickeln in den ersten 5 Jahren eine Pneumonie. Bei der SMA Typ 3, als mildeste Form, kommt es nur selten zur Ateminsuffizienz im Kindesalter, auch die Clearance ist meist nicht beträchtlich eingeschränkt, sodass Pneumonien nur selten in der Kindheit auftreten (Hull et al., 2012). Auch wenn die meisten Patienten mit einer SMA Typ 3 eine normale Lungenfunktion haben, sollte der Hustenstoß kontrolliert werden und auf Hinweise einer Schlafapnoe oder Hypoventilation geachtet werden (Finkel et al., 2018). Die Ateminsuffizienz bei Kindern mit SMA kann besonders zu Beginn stumm verlaufen und schwer zu erkennen sein. Sie äußert sich oft zu Beginn als nächtliche Hypoventilation, die unerkant bleiben kann. Später treten die Hypoventilationen auch am Tag auf (Farrar et al., 2017). Bei Patienten mit SMA kommt es häufig zu Schlafstörungen, die durch



Obstruktionen der oberen Luftwege und nächtliche Hypoventilationen verursacht werden. Diese bleiben oft lange Zeit asymptomatisch und unentdeckt. Mögliche klinische Symptome, die aufmerksam machen sollten, sind Tagesmüdigkeit, nächtliches Schwitzen, Übelkeit oder morgendliche Kopfschmerzen. Nächtliche Schlafprobleme durch Hypoventilationen sind oft ein erstes Anzeichen für eine Ateminsuffizienz bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen (Finkel et al., 2018, (Mellies et al., 2004). Eine respiratorische Insuffizienz kann somit insgesamt lange unentdeckt bleiben und zu einer Therapieverzögerung führen (Bersanini et al., 2012).

### 3.4.2 Ateminsuffizienz bei Kindern mit Stoffwechselerkrankungen wie M. Pompe

Sowohl bei der infantilen als auch bei der juvenilen Form des M. Pompe ist eine Ateminsuffizienz eine häufige Erscheinung (Fuller et al., 2013). Diese tritt in der Regel bereits in einem Alter von 4 bis 6 Monaten auf und ist nicht selten das erste Symptom. Kardiorespiratorisches Versagen gilt als Haupttodesursache dieser Erkrankung (van den Hout et al., 2003). Ähnlich wie bei den anderen neuromuskulären Erkrankungen treten als frühe Symptome nächtliche Atemschwierigkeiten auf. Dies bleibt zu Beginn häufig unentdeckt, kann jedoch auch zu vermehrter Tagesmüdigkeit und morgendlichen Kopfschmerzen führen (Hagemans et al., 2005).

## **3.5 Die Bedeutung des Zwerchfells**

Das Zwerchfell gilt als wichtigster Muskel im Rahmen der physiologischen Atmung (Dres et al., 2017).

### **3.5.1 Anatomische Grundlagen**

Das Zwerchfell ist ein für die Atmung bedeutender Muskel, der den Brustkorb von der Bauchhöhle trennt. Die Dicke beträgt 2-4 mm. Anatomisch kann das Zwerchfell in eine linke und eine rechte Kuppel untergliedert werden. Die rechte Kuppel steht dabei, bedingt durch die Größe des rechten Leberlappens, etwas höher als die linke und projiziert sich auf die obere Grenze der 5. Rippe. Dahingegen reicht die linke Zwerchfellkuppe an die untere Grenze der 5. Rippe. Der Zwerchfellstand ist abhängig von der Atemphase. Bei Expiration verschieben sich die Zwerchfellgrenzen bis auf den 4. Interkostalraum und bei tiefer Inspiration auf den unteren Rippenbogen bzw. bis auf den dorsalen Anteil der 12. Rippe. Neben der Atemabhängigkeit ist die Position des Zwerchfells auch von der Körperlage abhängig. Das Zwerchfell projiziert sich im Stehen oder Sitzen etwas tiefer als in liegender Position (Downey, 2011; Kocjan et al., 2017). Aufgebaut ist das Zwerchfell aus einer zentralen bindegewebigen Sehnenplatte und einen ringsum liegenden Muskelanteil. Je nach Muskelursprung werden hierbei drei Anteile unterschieden. Die Pars costalis hat ihren Ursprung an der Innenfläche der 7. bis 12. Rippe, die kurzen Fasern der Pars sternalis an der Hinterfläche des Processus xiphoideus und die Pars lumbalis an den lumbalen Wirbelkörpern, der Muskelfaszie des M. quadratus lumborum und des M. psoas major (Kocjan et al., 2017).

### **3.5.2 Funktion**

Sobald sich das Zwerchfell kontrahiert, senken sich die beiden Zwerchfellkuppen ab. Folglich sinkt der Druck im Pleuraspalt, während sich der abdominale Druck erhöht und sich die vordere Bauchwand hebt. Schlussendlich entsteht ein negativer intrathorakaler Druck, sodass die Atemluft in die Lunge strömen kann und sich die Lunge entfaltet (Santana et al., 2020). Insbesondere Säuglinge zeigen eine verstärkte Zwerchfellatmung. Da ihre Rippen horizontal verlaufen, ist keine wirksame Thoraxerweiterung möglich und

die Regulation der Atmung läuft hauptsächlich über eine Frequenzsteigerung (Seite 415, Speer u. a. 2018).

### 3.5.3 Zwerchfelldysfunktion

Definiert wird die Zwerchfelldysfunktion als Verlust der Muskelkraft. Diese kann entweder teilweise als Schwäche oder vollständig als Lähmung auftreten und entweder eine oder beide Zwerchfellkuppen betreffen. Als Folge der Dysfunktion nimmt die inspiratorische Kapazität ab (Santana et al., 2020). Liegt eine bilaterale Zwerchfellparese vor, wird versucht, eine ausreichende Inspiration mit Hilfe der interkostalen sowie der Atemhilfsmuskulatur aufrecht zu erhalten. Dabei kommt es jedoch nicht, wie bei der physiologischen Atmung, zu einem Absinken des Zwerchfells. Stattdessen hebt sich das Zwerchfell, was als paradoxe Atmung beschrieben wird. Die bilaterale Form der Zwerchfellschwäche oder -lähmung tritt zum Beispiel bei Motoneuron-Erkrankungen wie Amyotropher Lateralsklerose, Spinaler Muskelatrophie oder Poliomyelitis auf. Aber auch Multiple Sklerose oder eine direkte Schädigung des Zwerchfells z.B im Rahmen einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie, einer Dermatomyositis oder eines Morbus Pompe können ursächlich sein. Klinisch kommt es zu Atemnot, Tachypnoe und Orthopnoe (Gibson, 1989). Besonders deutlich wird die Relevanz des Zwerchfells während des REM-Schlafes. Es konnte bei gesunden Probanden gezeigt werden, dass zu dieser Zeit die interkostale und Atemhilfsmuskulatur ruht, und die Atmung vor allem über das Zwerchfell aufrechterhalten wird (Tabachnik et al., 1981). Dies könnte für die nächtlichen Hypoventilationen verantwortlich sein, die oft zu Beginn der Schwäche auftreten (Gibson, 1989).

**Tabelle 2: Ursachen einer bilateralen Zwerchfellparese. Übersetzt und modifiziert nach (Gibson, 1989)**

<b>Ort der Schädigung</b>	<b>Ursache</b>
<b>Rückenmark</b>	Multiple Sklerose
<b>Motoneuron</b>	Spinale Muskelatrophie Amyotrophe Lateralsklerose Poliomyelitis

<b>Nervus phrenicus</b>	Guillain-Barré-Syndrom Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Hereditäre Neuralgische Amyotrophie Traumata Malignome, paraneoplastische Schädigung
<b>Zwerchfellmuskel</b>	Morbus Pompe Gliedergürtel-Muskeldystrophie Systemischer Lupus erythematodes Dermatomyositis Systemische Sklerose Amyloidose

Eine einseitige Zwerchfellschwäche bleibt häufig asymptomatisch oder äußert sich gelegentlich durch eine Dyspnoe im Liegen. Häufig wird eine einseitige Schwäche nur im Rahmen eines Zufallsbefundes bemerkt. Im Röntgen-Thorax kann dann z.B. ein einseitiger Zwerchfellhochstand gefunden werden. Eine nichtinvasive Beatmung, wie sie bei beidseitiger Parese häufig erforderlich ist, wird bei der einseitigen Lähmung gewöhnlich nicht gebraucht (McCool and Tzelepis, 2012).

Um die Zwerchfellfunktion zu beurteilen, stehen mehrere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung. Zur indirekten Messung kann dazu unter anderem der *maximale inspiratorische Druck* (MIP) herangezogen werden (Sferrazza Papa et al., 2016), welcher die Kraft des Zwerchfells und anderer inspiratorischer Muskeln widerspiegelt. Dahingegen repräsentiert der maximale expiratorische Druck (MEP) die Kraft der Bauchmuskulatur sowie weiterer expiratorischen Muskeln. Alternativ kann auch der *maximal sniff nasal inspiratory pressure* (SNIP) gemessen werden (Wood, 2017). Bei einer beidseitigen Zwerchfellparese ist der MIP häufig unter 30% der erwarteten Norm (McCool and Tzelepis, 2012). Jedoch muss auch hier, wie bei der Lungenfunktionsuntersuchung, eine aktive Mitarbeit des Patienten gewährleistet sein (Moxham, n.d.). Bei guter Patientenmitarbeit kann ein Lungenfunktionstest die Diagnose einer Zwerchfellschwäche weiter untermauern. Die Vitalkapazität ist bei der einseitigen Zwerchfelllähmung in der Regel nicht oder nur leicht vermindert und nimmt im Liegen nur um 10-30% ab. Dahingegen ist die Vitalkapazität bei der beidseitigen Zwerchfelllähmung meist kleiner als 50% der erwarteten Norm und nimmt im Liegen um 30-50% ab. So ist insbesondere die Untersuchung in liegender Position hilfreich. Insbesondere bei normaler Lungenfunktion im Liegen kann eine beidseitige Zwerchfellschwäche mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (McCool and

Tzelepis, 2012). Eine Methode zur Detektion einer einseitigen Zwerchfellparese ist die Durchleuchtung (Fluoroskopie) während verschiedener Atemmanöver, wie zum Beispiel dem *sniff test*. Beim Schnüffeln kommt es zur kurzen forcierten Inspiration. Dabei sollte sich das Zwerchfell bei gesunden Probanden absenken. Dahingegen kann bei Patienten mit einer einseitigen Zwerchfelllähmung eine paradoxe Zwerchfellhebung auf der betroffenen Seite beobachtet werden. Dieser Test ist jedoch nicht sehr spezifisch und nicht besonders zielführend bei Patienten mit unvollständiger Lähmung. Nach Laghi und Tobin konnte nur bei einem von sechs Patienten mit Zwerchfellparese eine paradoxe Diaphragmabewegung festgestellt werden (Laghi and Tobin, 2003). Als direkte Untersuchungsmethoden auf eine Zwerchfellschwäche sind die Messung des *transdiaphragmatic pressure* [Pdi] oder die Elektromyographie zu nennen (McCool and Tzelepis, 2012). Für die Messung des Pdi muss ein Ballonkatheter transnasal in den unteren Ösophagus sowie den Magen gelegt werden. Aus der Differenz der beiden gemessenen Druckwerte wird der Pdi berechnet. Dies geschieht während der Ruheatmung, maximaler Inspiration und *sniff*-Manövern und kann auch bei Stimulation des Nervus phrenicus erfolgen. Nachteile dieser Untersuchung liegen in der Invasivität und die Untersuchung wird nicht in jeder Klinik angeboten. Ebenso kann die Elektromyographie erfolgen. Zu empfehlen ist diese Untersuchung zum Beispiel, um zwischen einer myopathischen oder neurophatischen Ursache zu unterscheiden (McCool and Tzelepis, 2012). Eine weitere relativ neue Methode zur Diagnostik einer Zwerchfellschwäche ist die oben beschriebene Zwerchfellsonographie (Laghi and Tobin, 2003).

## **4 Methodik**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Zur Erstellung von Normalwerten wurden 100 Kinder untersucht. Ausschlusskriterien waren eine neuromuskuläre Erkrankung oder eine akute oder bekannte chronische pulmonale Erkrankung. Die untersuchten Kinder befanden sich entweder aufgrund einer anderen Erkrankung zumeist zur Diagnostik in stationärer Behandlung, oder nahmen aufgrund einer Ausschreibung an der Studie teil.

Alle untersuchten Patienten mit SMA oder Morbus Pompe werden in der Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie des UKGM Gießen betreut. Die Untersuchung erfolgte im Rahmen eines regulären stationären oder ambulanten Aufenthaltes.

Die Eltern aller Studienteilnehmer wurden vor Untersuchungsbeginn über die Studie aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 33/18).

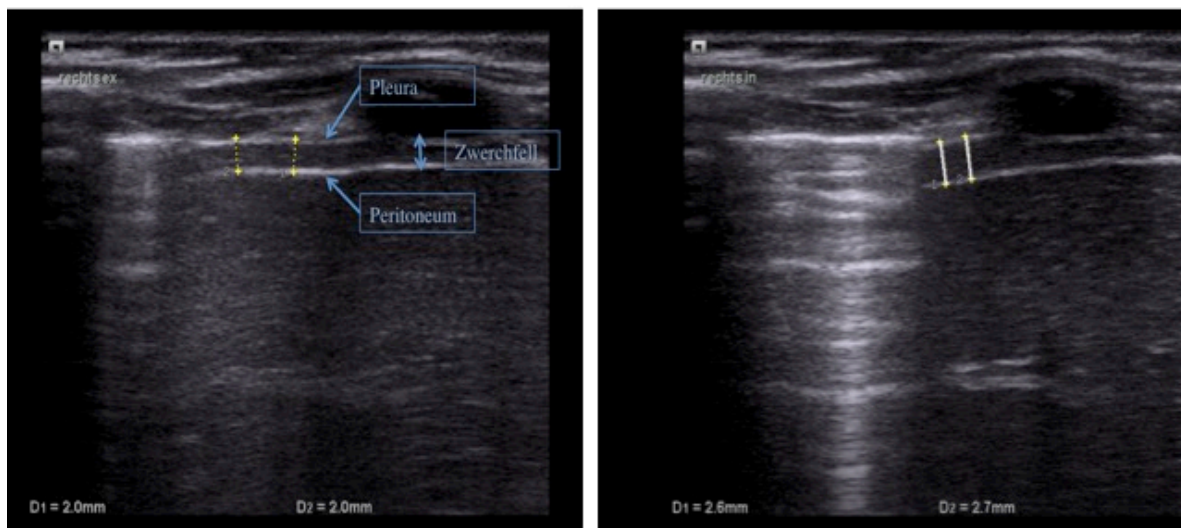
### **4.2 Materialien**

Zur Messung der Zwerchfellparameter wurde ein Ultraschallgerät der Firma Siemens (ACUSON X300) verwendet. Die Ultraschallbilder wurden auf einem mobilen Datenträger zur späteren Auswertung gespeichert.

### **4.3 Bestimmung der Zwerchfelldicke**

Die Untersuchung der Zwerchfelldicke erfolgte in Rückenlage auf einer Untersuchungsfläche. Säuglinge wurden bei Bedarf auf dem Arm einer Bezugsperson untersucht. Unruhige oder weinende Kinder wurden mit Stofftieren, Kinderfilmen oder Musik abgelenkt. Für die Messung der Zwerchfelldicke verwendeten wir einen 7,5 MHz-Linear-Schallkopf VF 13-5 im B-Mode. Dieser wurde im 9. bis 10. Interkostalraum

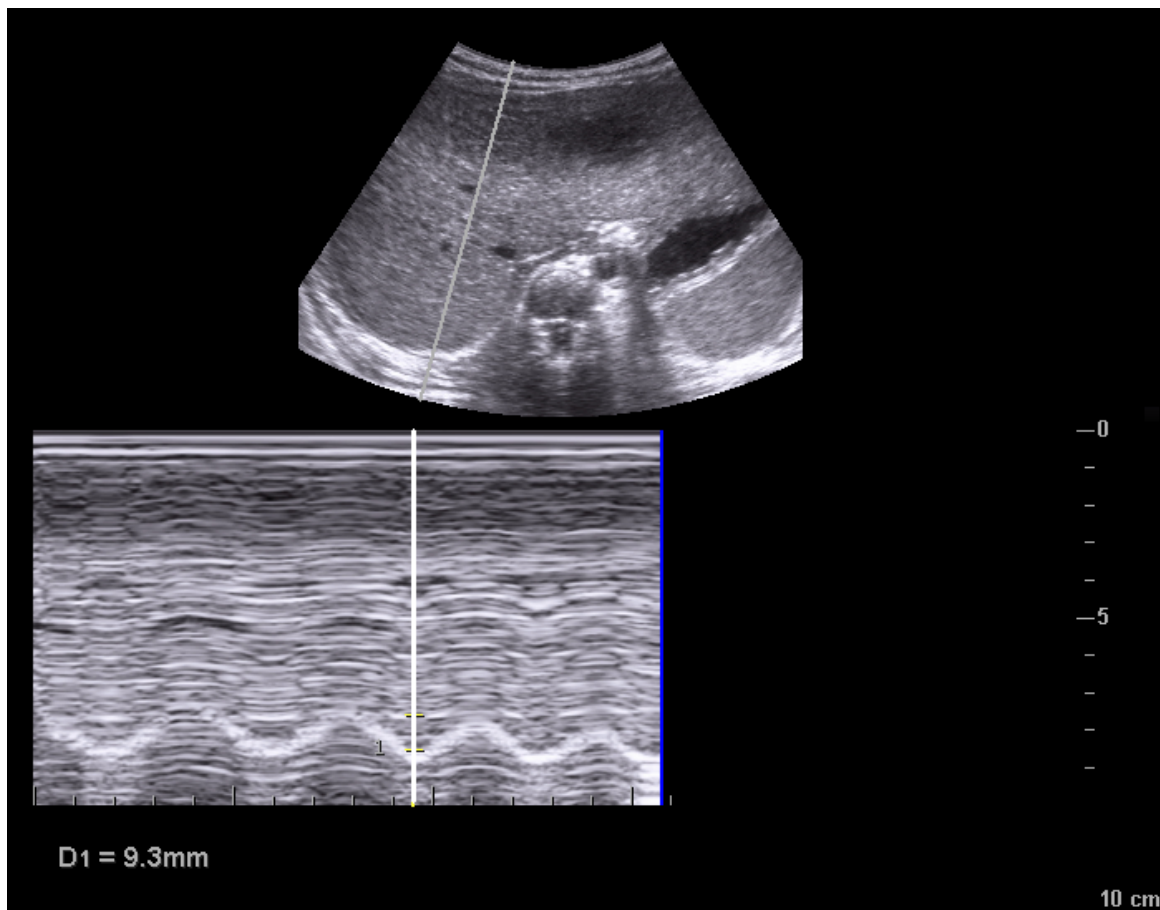
zwischen der vorderen und mittleren Axillarlinie aufgesetzt. Die Messungen erfolgten am Sagittalbild. Auf dem Ultraschallbild stellt sich das Diaphragma als eingeschlossene echoarme Schicht zwischen zwei parallelen echoreichen Linien dar. Die rechte echoarme Linie wird von der Pleura gebildet. Die linke echoarme Linie wird vom Peritoneum gebildet. Die Messung erfolgte von der Mitte der Pleuralinie bis zu der Mitte der Peritoneallinie. Gemessen wurde die Zwerchfelldicke in Expiration sowie in Inspiration. Zusätzlich wurde bei kooperationsfähigen Kindern die Zwerchfelldicke bei maximaler Inspiration aufgenommen. Für alle zu messenden Parameter wurden jeweils zwei Messwerte erhoben. Diese beiden Messwerte wurden gemittelt.



**Abbildung 5: Messung der Zwerchfelldicke im B-Mode in Atemruhelage (links) und in Inspiration (rechts). Dargestellt ist das Zwerchfell als echoarme Muskelschicht. Dieses ist zwischen den beiden echoreichen Linien, welche durch die Pleura und das Peritoneum gebildet werden, erkennbar. Es ist gut zu sehen, wie sich das Zwerchfell in Inspiration kontrahiert und an Dicke zunimmt. Oberhalb des Zwerchfells sind Rippen und Interkostalmuskulatur abgebildet und unterhalb des Zwerchfells das Lungengewebe.**

## 4.4 Bestimmung der Zwerchfellbeweglichkeit

Für die Messung der Zwerchfellverschieblichkeit wurde der Konvexschallkopf CH 5-2 genutzt. Der Schallkopf wurde transversal subxyphoidal aufgesetzt. Das Zwerchfell war auf dem Ultraschallbild durch das Leber- bzw. Milzfenster sichtbar. Bei Inspiration bewegte sich das Zwerchfell in dieser Ansicht auf den Schallkopf zu. Die Messung der Atemverschieblichkeit erfolgte im M-Mode. Die Amplitude wurde von der Grundlinie in Atemmittellage bis zum Ende der normalen Inspiration gemessen. Bei kooperationsfähigen Kindern erfolgte zusätzlich die Bestimmung der Amplitude bei tiefer Inspiration.



**Abbildung 6: Untersuchung der Zwerchfellamplitude im M-Mode während der Ruheatmung. Im oberen Bild ist das Zwerchfell von subxyphoidal durch das Leberfenster geschallt. Das Zwerchfell ist mit seinen echoreichen Begrenzungen als echoreiche Linie zu sehen. Im unteren Bild ist die Bewegung des Zwerchfells an einer bestimmten Stelle (weiße Linie) gegen die Zeit aufgetragen. Gemessen wird die Amplitude zwischen Expiration und Inspiration.**



## **4.5 Reproduzierbarkeit**

Um zu ermitteln, wie reproduzierbar die Ergebnisse der Zwerchfellsonographie sind, wurden zwölf Probanden vom selben Untersucher an zwei verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Der zeitliche Abstand betrug 5-8 Tage. Es wurden jeweils die Zwerchfelldicken rechts und links in Atemruhelage und in Inspiration gemessen. Zusätzlich wurde die Zwerchfellverschieblichkeit während der Ruheatmung ermittelt.

## **4.6 Einteilung der Kinder nach Altersgruppen**

Da in einer früheren Studie eine Altersabhängigkeit der Zwerchfellparameter festgestellt wurde, (El-Halaby et al., 2016) erfolgte eine Unterteilung in folgende Altersgruppen.

**Tabelle 3: Einteilung in Altersgruppen**

<b>Altersgruppe</b>	<b>Alter</b>
Säuglinge	0-12 Monate
Kleinkinder	1-5 Jahre
Schulkinder	6-12 Jahre
Jugendliche	ab 13 Jahren

## **4.7 Statistik**

Die Patientendaten wurden mit Microsoft Excel, 2011, für Mac, Version 14.0.0 erfasst und synonymisiert. Die Datenanalyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 26.0.0.0. Mit der Software SigmaPlot 11.0. wurden die Graphiken erstellt. Die Auswertung der Daten erfolgte nach Beratung durch das Institut für Informatik der JLU. Mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Testes wurden die Variablen Alter und Altersgruppe zur Parallelisierung auf Normalverteilung überprüft. Häufig lag keine Normalverteilung vor, sodass zum Vergleich von zwei Gruppen der Mann-Whitney-U-Test für nicht

parametrische-Stichproben verwendet wurde. Für den Vergleich mehrerer Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt.

Um zu erkennen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und der linken Seite in der gleichen Stichprobe vorlag, verwendeten wir den Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

Für den Vergleich der Zwerchfelldicke zwischen den verschiedenen Altersgruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Neben dem Mittelwert und Median wurde die 3. Perzentile für die entsprechenden Variablen berechnet.

Die Retest-Reliabilität wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen den Messungen an Zeitpunkt 1 und 2 angegeben.

Der Prozentanteil der SMA-Patienten sowie der Patienten mit M. Pompe, der unter der 3. Perzentile lag wurde berechnet. Mit dem Mann-Whitney-U-Test erfolgte ein Vergleich zwischen der Kontrollgruppe mit der SMA- und M. Pompe-Gruppe. Dies erfolgte in der Gesamtschau sowie nach Altersgruppen aufgeschlüsselt. Bei allen Analysen wurde ein p-Wert <0,05 als signifikant festgelegt.

Da bezüglich der Zwerchfellamplitude auf der rechten Seite während der Ruheatmung aus einer vorherigen Studie bereits eine erste Perzentilenkurve vorlag (El-Halaby et al., 2016), wurde diese als Bezug verwendet. Es wurde eruiert in welchen Perzentilenbereich die Patienten mit SMA und M. Pompe fallen.

Des Weiteren wurde der *thickening fraction*-Wert (TF-Wert) nach folgender Formel berechnet (Fayssoil et al., 2018).

$$TF = \frac{\text{Zwerchfelldicke endinspiratorisch} - \text{Zwerchfelldicke endexpiratorisch}}{\text{Zwerchfelldicke endexpiratorisch}}$$

Es wurde bestimmt, bei welcher Anzahl der Patienten, die Zwerchfelldicke bei Inspiration, um weniger als 20% im Vergleich zu dem Messwert in Atemruhelage zunahm, da in vorherigen Studien ein Wert kleiner gleich 20% als Zwerchfellparese festgelegt wurde (Fayssoil et al., 2018; Gottesman and McCool, 1997; Sarwal et al., 2013).

# 5. Ergebnisse

## 5.1 Basisdaten

Im Zeitraum von März 2018 bis März 2019 untersuchten wir insgesamt 133 Kinder.

### 5.1.1 Beschreibung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe beinhaltete 100 Kinder. Es nahmen 52 (52%) gesunde Jungen und 48 (48%) gesunde Mädchen an der Untersuchung teil. Die Altersspannbreite lag zwischen einem Monat und 18 Jahren. Das mediane Alter betrug 39 Monate.

Die Zwerchfelldicke konnte bei allen gesunden Kindern in Atemruhelage sowie end-inspiratorisch auf der rechten sowie der linken Seite gemessen werden. Bei 96 (96%) der gesunden Probanden wurde die Zwerchfellverschieblichkeit während der Ruheatmung auf der rechten Seite gemessen. In 4 (4%) Fällen konnte diese Untersuchung bei zunehmend unruhigem Kind nicht durchgeführt werden. Bei 66 (66%) der gesunden Kinder war die Messung auch auf der linken Seite möglich. Die Verschieblichkeit während der maximalen Inspiration konnte bei 52 (52%) Kindern auf der rechten Seite und bei 17 (17%) auf der linken Seite erfolgen.

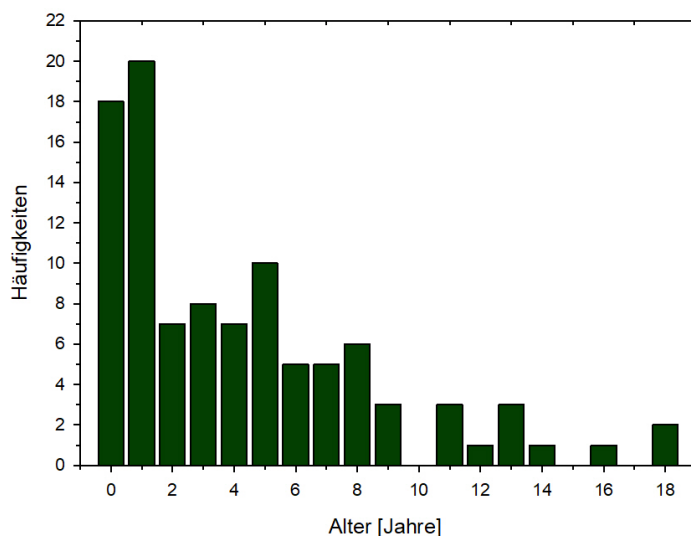


Abbildung 7: Altersverteilung der gesunden Kontrollgruppe

### 5.1.2 Beschreibung der SMA-Gruppe

Zur SMA-Gruppe zählten 27 Kinder, davon waren 13 (48%) männlich und 14 (52%) weiblich. Bei allen Patienten war die Spinale Muskelatrophie molekulargenetisch gesichert. Die Altersspannbreite dieser Gruppe lag zwischen 2 Monaten und 17 Jahren mit einem medianen Alter von 55 Monaten. Bei 9 (33%) Kindern war eine SMA Typ 1, bei 14 (52%) Kindern eine SMA Typ 2 und bei 4 (15%) Kindern eine SMA Typ 3 diagnostiziert worden.

Die Zwerchfelldicke konnte bei allen SMA-Patienten in Atemruhelage sowie end-inspiratorisch auf der rechten und linken Seite gemessen werden. Bei 25 (93%) Patienten wurde die Zwerchfellverschieblichkeit während der Ruheatmung auf der rechten Seite und bei 12 (44%) Patienten auf der linken Seite gemessen. Die Verschieblichkeit während der maximalen Inspiration wurde bei 12 (44%) Kindern auf der rechten Seite und bei einem SMA-Patient (4%) auf der linken Seite bestimmt.

### 5.1.3 Beschreibung der M. Pompe-Gruppe

Die M. Pompe-Gruppe schließt 6 männliche Kinder mit Morbus Pompe ein. Die Diagnose war bei allen Patienten enzymatisch und molekulargenetisch gesichert. Das Alter der Kinder dieser Gruppe lag zwischen 1 und 8 Jahren mit einem medianen Alter von 34,5 Monaten. 5 (83%) Kinder waren an einer infantilen Verlaufsform erkrankt, bei einem Kind (17%) lag eine juvenile Verlaufsform vor.

Die Zwerchfelldicke konnte bei allen M. Pompe-Patienten in Atemruhelage sowie end-inspiratorisch auf der rechten und linken Seite gemessen werden. Bei allen 6 (100%) Patienten wurde die Zwerchfellverschieblichkeit während der Ruheatmung auf der rechten Seite und bei 4 (67%) Patienten auch auf der linken Seite gemessen. Die Verschieblichkeit während der tiefen Inspiration konnte bei 5 (83%) Kindern auf der rechten Seite und bei 2 (33%) Patienten auf der linken Seite bestimmt werden.

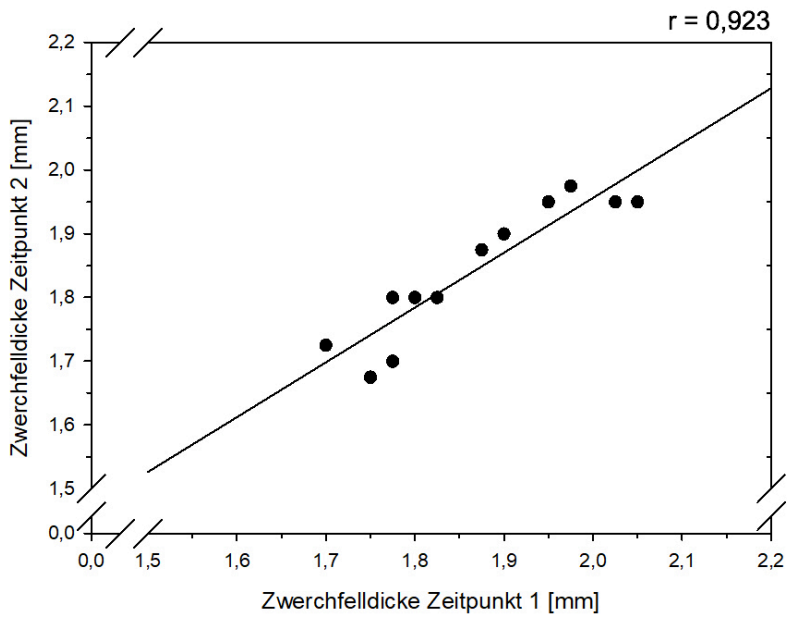
## 5.1.4 Vergleich der Gruppen

Tabelle 4: Soziodemographische Daten von Patienten- und Kontrollgruppe

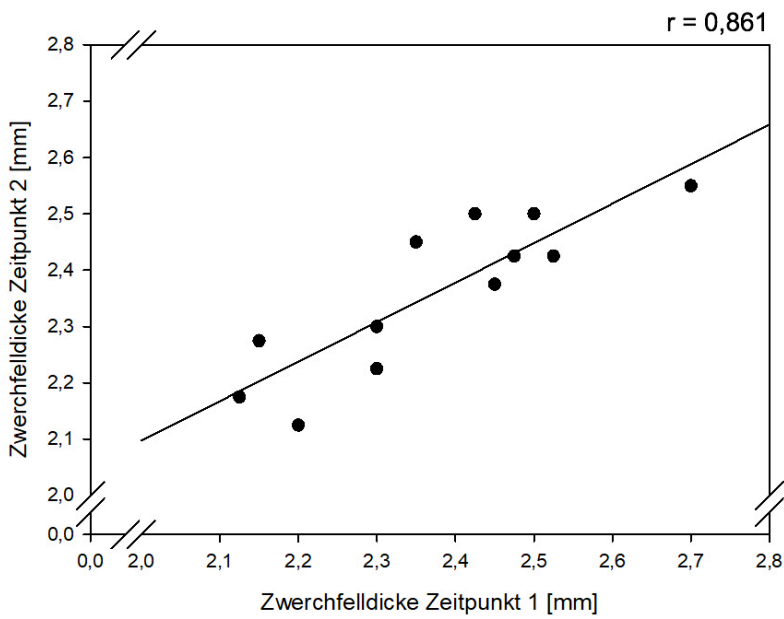
	Kontrollgruppe	SMA-Gruppe	M. Pompe
<b>Geschlecht</b>			
männlich	52 (52%)	13 (48%)	6 (100%)
weiblich	48 (48%)	14 (52%)	0 (0%)
<b>Alter</b>			
Median [Monate]	39	55	34,5
<b>Altersgruppe</b>			
Säuglinge	24 (24%)	3 (11%)	0 (0%)
Kleinkinder	39 (39%)	11 (41%)	5 (83%)
Schulkinder	29 (29%)	8 (30%)	1 (17%)
Jugendliche	8 (8%)	5 (18%)	0 (0%)

## 5.2 Reproduzierbarkeit

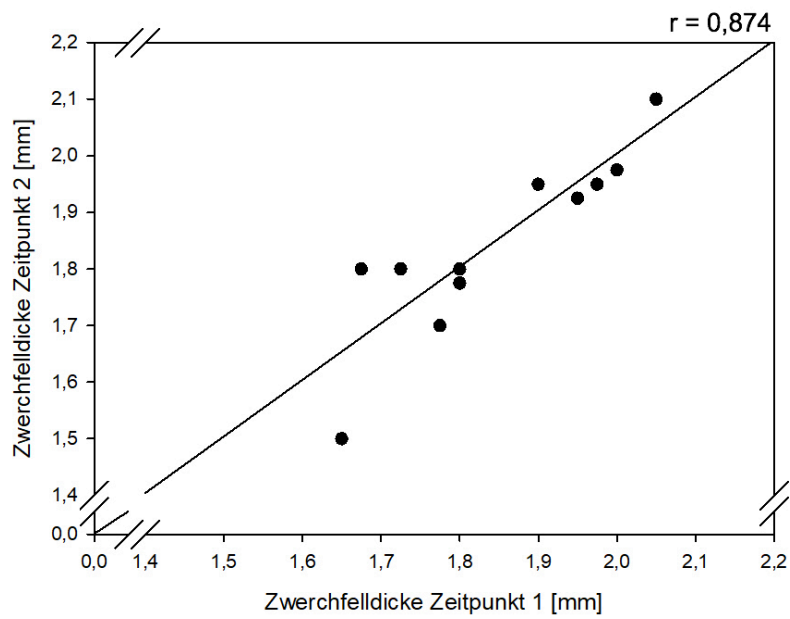
Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson lagen zwischen 0,86 und 0,92 mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$ . Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 8 bis 11 graphisch dargestellt.



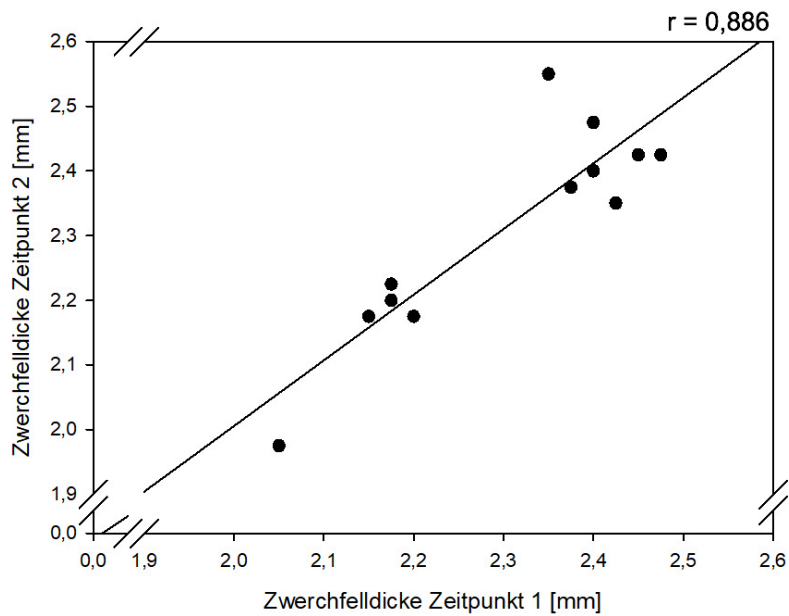
**Abbildung 8: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Atemruhelage rechts**



**Abbildung 9: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Inspiration rechts**



**Abbildung 10: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Atemruhelage links**



**Abbildung 11: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Inspiration links**

## 5.3 Zwerchfelldicke

### 5.3.1 Kontrollgruppe

Die Ergebnisse der sonographisch bestimmten Zwerchfelldicke der gesunden Kontrollgruppe sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Zwerchfelldicke (in mm) der Kontrollgruppe

	Atemruhelage rechts	Inspiration rechts	Atemruhelage links	Inspiration links
Mittelwert [mm]	1,8	2,4	1,7	2,3
Median [mm]	1,8	2,3	1,8	2,4
Std.-Abweichung [mm]	0,3	0,4	0,2	0,3
Spannweite [mm]	1,9	2,6	1	1,4
Minimum [mm]	1,1	1,5	1,3	1,6
Maximum [mm]	3	4,1	2,3	2,9

In den Abbildungen 12 und 13 sind beispielhaft Sonographiebilder eines gesunden 1-jährigen Mädchens zu sehen.

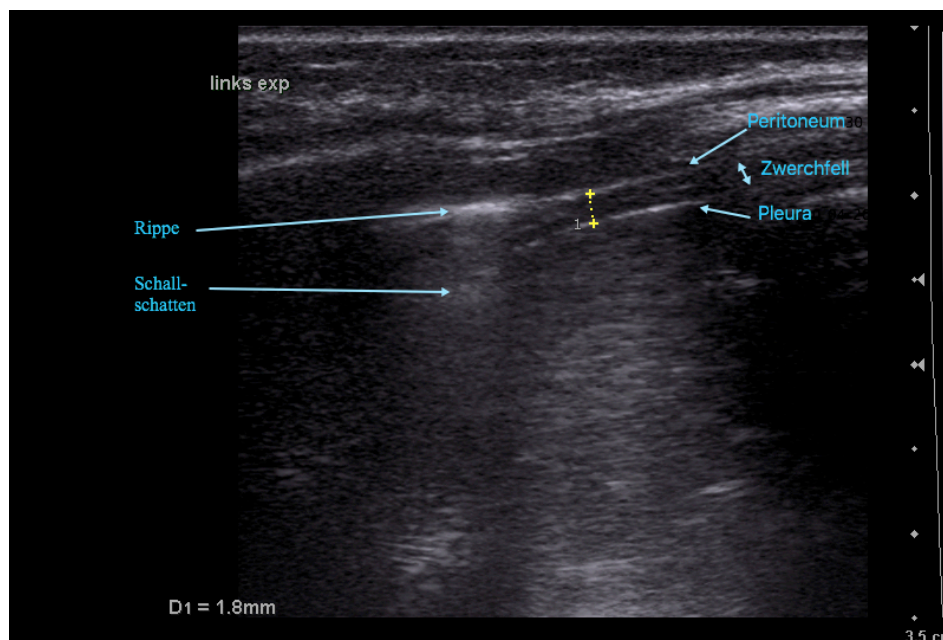
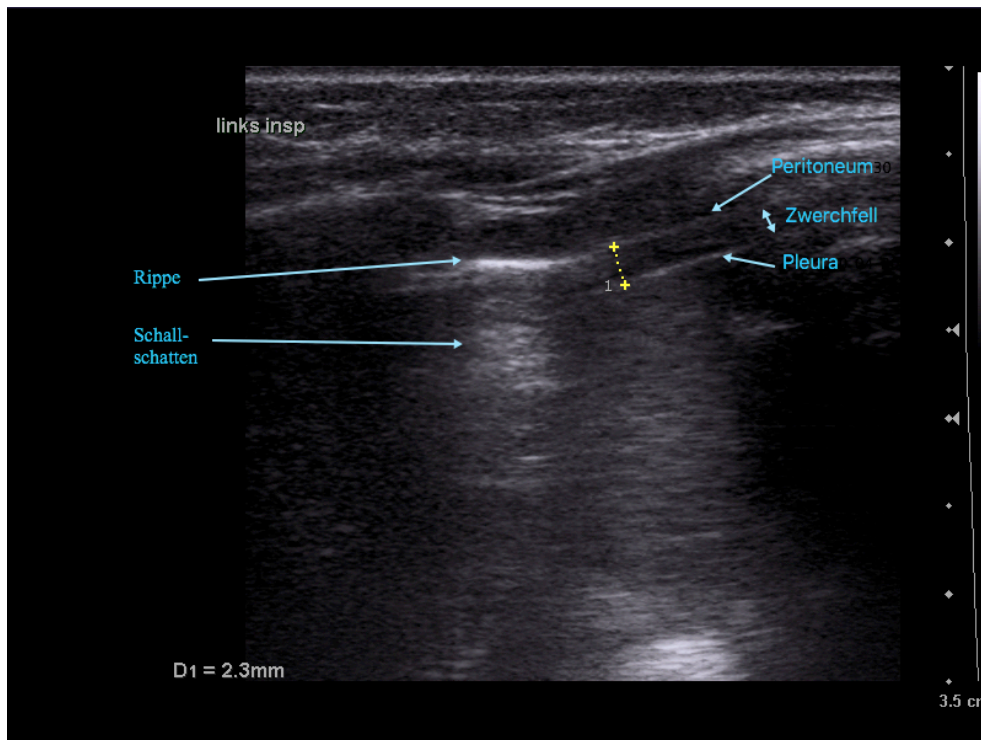


Abbildung 12: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der linken Seite in Atemruhelage bei einem gesunden 1-jährigen Mädchen





**Abbildung 13: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der linken Seite in Inspiration bei einem gesunden 1-jährigen Mädchen**

### 5.3.2 Seitenvergleich

Der Unterschied zwischen den Messungen der Zwerchfelldicke auf der rechten und der linken Seite in Atemruhelage bei der Kontrollgruppe war signifikant ( $p=0,007$ ). Für die Messungen in Inspiration fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Zwerchfelldicke zwischen den Untersuchungsseiten ( $p=0,414$ ).

### 5.3.3 Korrelation von Geschlecht und Zwerchfelldicke

Bei Vergleich der Zwerchfelldicke zwischen Mädchen und Jungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und Abbildung 14 veranschaulicht.

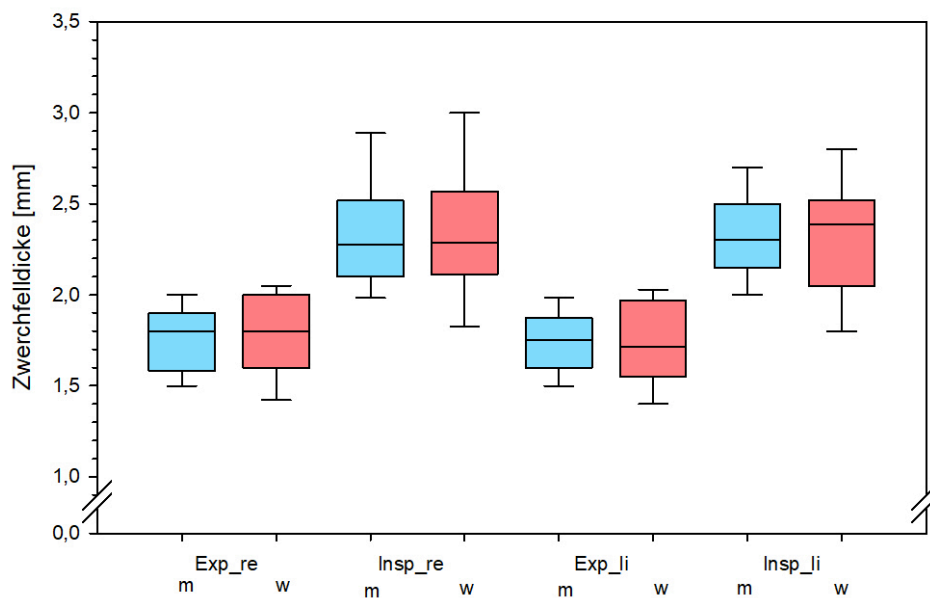


Abbildung 14: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Abhängigkeit vom Geschlecht. Exp.= Atemruhelage, Insp.= Inspiration, m=männlich (blau), w=weiblich (rot).

Tabelle 6: Ergebnisse der sonographischen Zwerchfelldicke (in mm) bei gesunden Kindern in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Jungen			Mädchen			p
	Mittelwert	Median	Std.-Abw.	Mittelwert	Median	Std.-Abw.	
Atemruhelage rechts [mm]	1,8	1,8	0,3	1,8	1,8	0,2	0,661
Inspiration rechts [mm]	2,4	2,3	0,4	2,4	2,3	0,4	0,917
Atemruhelage links [mm]	1,7	1,8	0,2	1,8	1,7	0,2	0,983
Inspiration links [mm]	2,3	2,3	0,3	2,3	2,4	0,4	0,847

### 5.3.4 Zwerchfelldicke in Abhängigkeit vom Alter

Die Werte der Zwerchfelldicke waren bei Säuglingen signifikant größer als bei Klein- und Schulkindern (siehe Tabelle 7). Dies gilt sowohl für die Untersuchung in Inspiration als auch in Atemruhelage. Bei der Messung in Inspiration zeigten sich zusätzlich signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten der Zwerchfelldicke im Vergleich zwischen Säuglingen und Jugendlichen. Des Weiteren zeigte sich, dass die Messwerte bei Jugendlichen signifikant größer ausfielen als bei Schulkindern. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und graphisch mit p-Werten in den Abbildungen 15 bis 18 zu sehen.

**Tabelle 7: Zwerchfelldicke (in mm) in Abhängigkeit der Altersgruppen**

		Säugling	Kleinkind	Schulkind	Jugendliche	p
<b>Atemruhelage rechts [mm]</b>	Median ± SD	2,0 ± 0,3	1,8±0,2	1,7±0,2	1,9±0,2	0,001
	Range	1,5-3,0	1,1-2,2	1,3-2,1	1,6-2,1	
	3. Perzentile	1,5	1,2	1,3	1,6	
<b>Inspiration rechts [mm]</b>	Median ± SD	2,7±0,4	2,2±0,3	2,2±0,4	2,4±0,1	<0,001
	Range	2,0-3,6	1,5-3,0	1,6-4,1	2,2-2,5	
	3. Perzentile	2,0	1,5	1,6	2,2	
<b>Atemruhelage links [mm]</b>	Median ± SD	1,8±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2	1,9±0,2	0,003
	Range	1,5-2,3	1,3-2,1	1,3-2,1	1,5-2,1	
	3. Perzentile	1,5	1,3	1,3	1,5	
<b>Inspiration links [mm]</b>	Median ± SD	2,5±0,2	2,3±0,3	2,2±0,3	2,4±0,2	0,001
	Range	2,2-2,9	1,6-2,9	1,6-2,7	1,8-2,5	
	3. Perzentile	2,2	1,6	1,6	1,8	

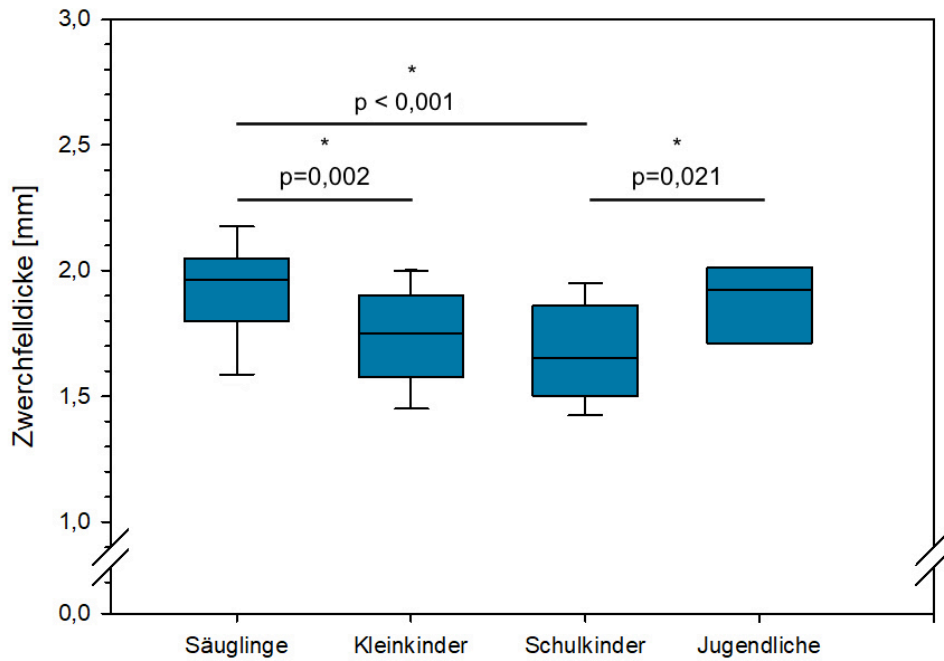


Abbildung 15: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts bei gesunden Kindern. Davon sind 24 Säuglinge, 39 Kleinkinder, 29 Schulkinder und 8 Jugendliche.

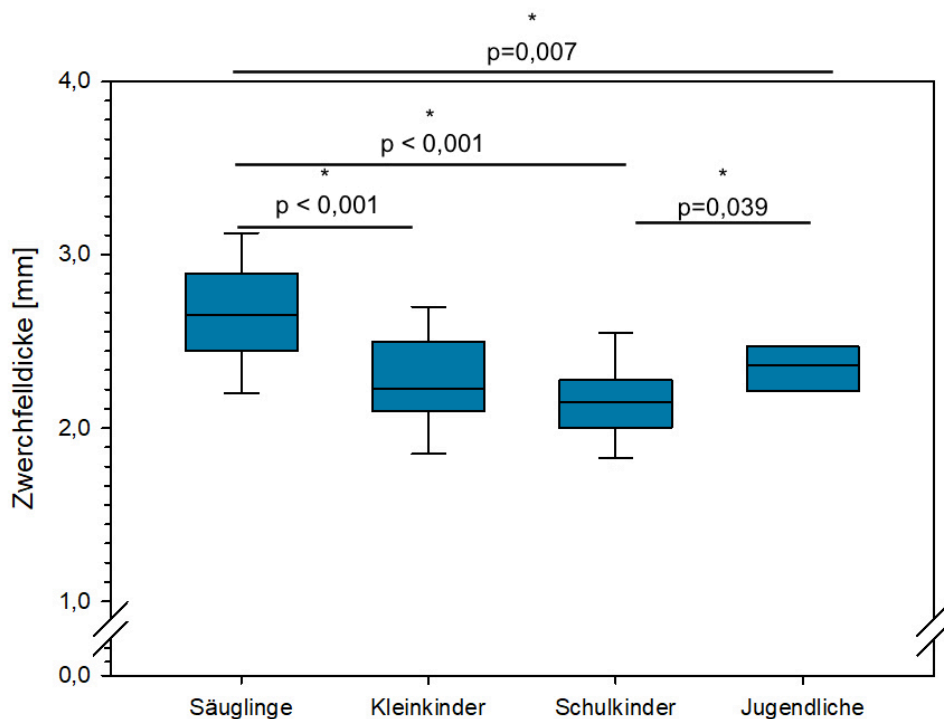


Abbildung 16: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration rechts bei gesunden Kindern. Davon sind 24 Säuglinge, 39 Kleinkinder, 29 Schulkinder und 8 Jugendliche.

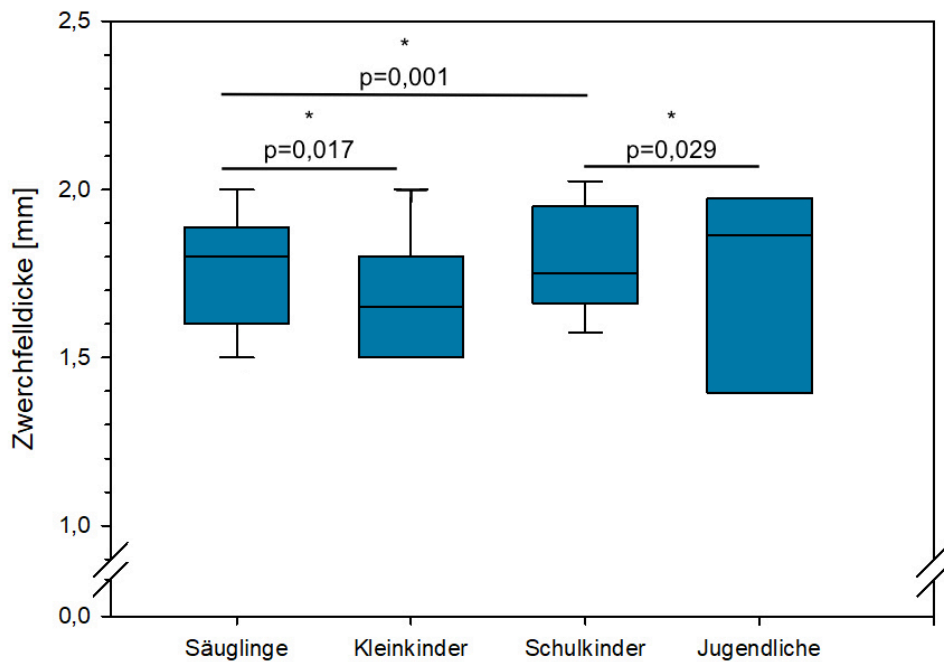


Abbildung 17: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage links bei gesunden Kindern. Davon sind 24 Säuglinge, 39 Kleinkinder, 29 Schulkinder und 8 Jugendliche.

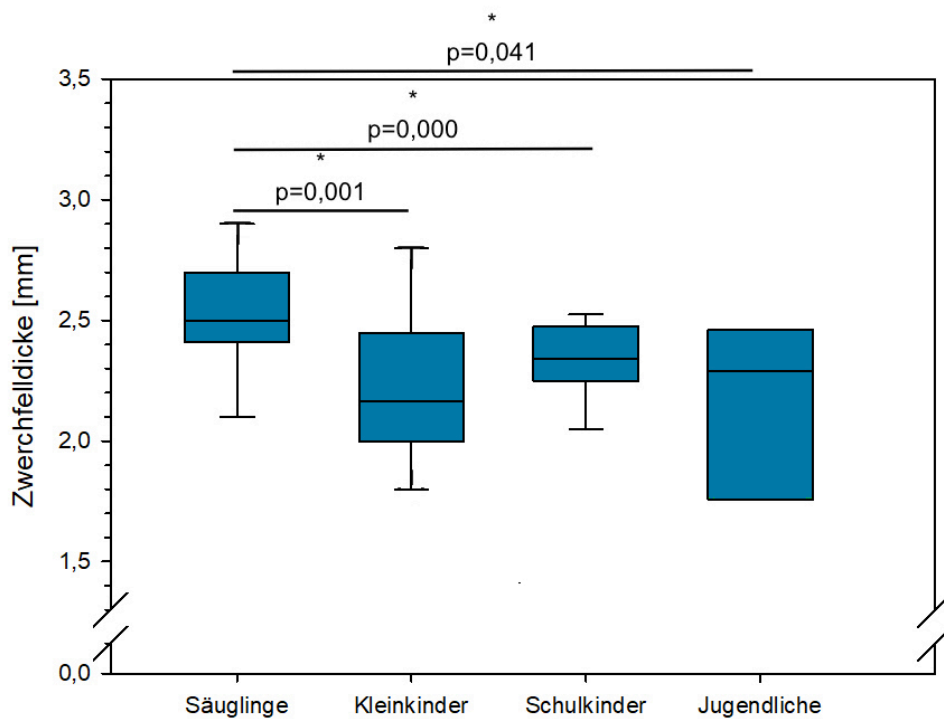


Abbildung 18: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration links bei gesunden Kindern. Davon sind 24 Säuglinge, 39 Kleinkinder, 29 Schulkinder und 8 Jugendliche.

### 5.3.5 Perzentilen

Zur Erstellung eines Normbereichs wurden für die jeweiligen Altersgruppen die 3. und 97. Perzentile berechnet. Die Werte über alle Altersgruppen hinweg sind in Tabelle 8 zu betrachten.

**Tabelle 8: 3. und 97. Perzentile der Zwerchfelldicke (in mm) über alle Altersgruppen**

	<b>3. Perzentile</b>	<b>97. Perzentile</b>
<b>Atemruhelage rechts [mm]</b>	1,4	2,2
<b>Inspiration rechts [mm]</b>	1,6	3,2
<b>Atemruhelage links [mm]</b>	1,3	2,1
<b>Inspiration links [mm]</b>	1,7	2,9

In Tabelle 9 ist der untere Normbereich als 3. Perzentile in Abhängigkeit von der Altersgruppe dargestellt.

**Tabelle 9: 3. Perzentile der Zwerchfelldicke (in mm) in Abhängigkeit der Altersgruppen**

	<b>Säugling</b>	<b>Kleinkind</b>	<b>Schulkind</b>	<b>Jugendlicher</b>
<b>Atemruhelage rechts [mm]</b>	1,5	1,2	1,3	1,6
<b>Inspiration rechts [mm]</b>	2,0	1,5	1,6	2,2
<b>Atemruhelage links [mm]</b>	1,5	1,3	1,3	1,5
<b>Inspiration links [mm]</b>	2,2	1,6	1,6	1,8

### 5.3.6 Veränderungen der Zwerchfelldicke bei SMA und M. Pompe

Die Tabellen 10 und 11 zeigen die Messwerte der Zwerchfelldicke bei Patienten mit SMA und M. Pompe.

**Tabelle 10: Zwerchfelldicke (in mm) bei Kindern mit SMA**

	Atemruhelage rechts	Inspiration rechts	Atemruhelage links	Inspiration links
<b>Mittelwert [mm]</b>	1,6	2,0	1,5	1,9
<b>Median [mm]</b>	1,6	2	1,5	1,9
<b>Std.-Abw. [mm]</b>	0,2	0,3	0,2	0,3
<b>Spannweite [mm]</b>	0,8	1,4	0,8	1,1
<b>Range [mm]</b>	1,2 - 2	1,5- 2,9	1,2 - 2	1,5 – 2,6

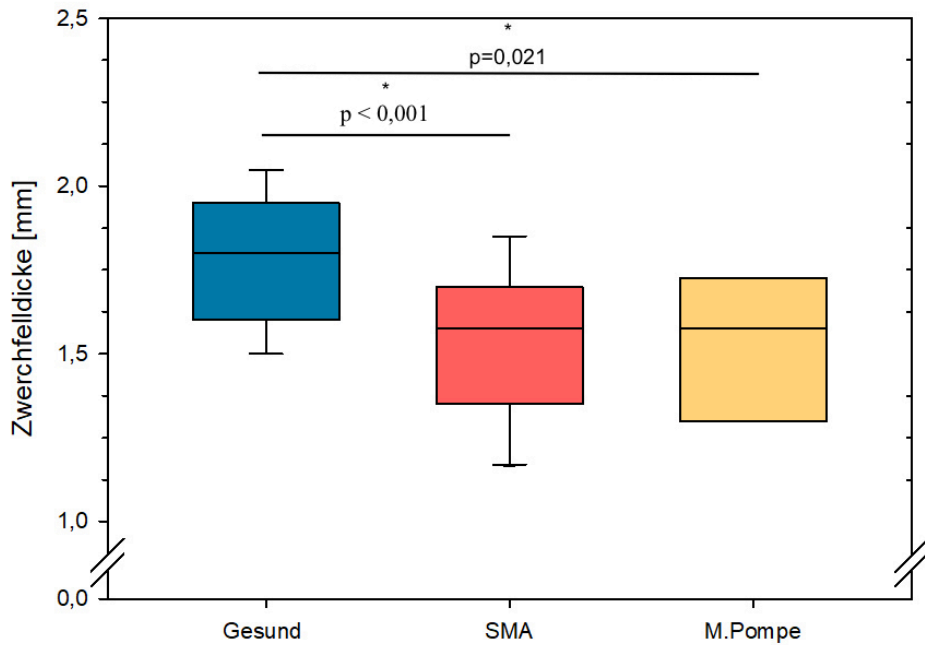
Die Zwerchfelldicke war im Median bei Kindern mit SMA signifikant niedriger als bei gesunden Kindern. Dies bestätigte sich für die Messungen in Atemruhelage (rechts:  $p < 0,01$  links:  $p < 0,01$ ) und in Inspiration (rechts:  $p < 0,01$  links:  $p < 0,01$ ) auf beiden Untersuchungsseiten.

**Tabelle 11: Zwerchfelldicke (in mm) bei Kindern mit M. Pompe**

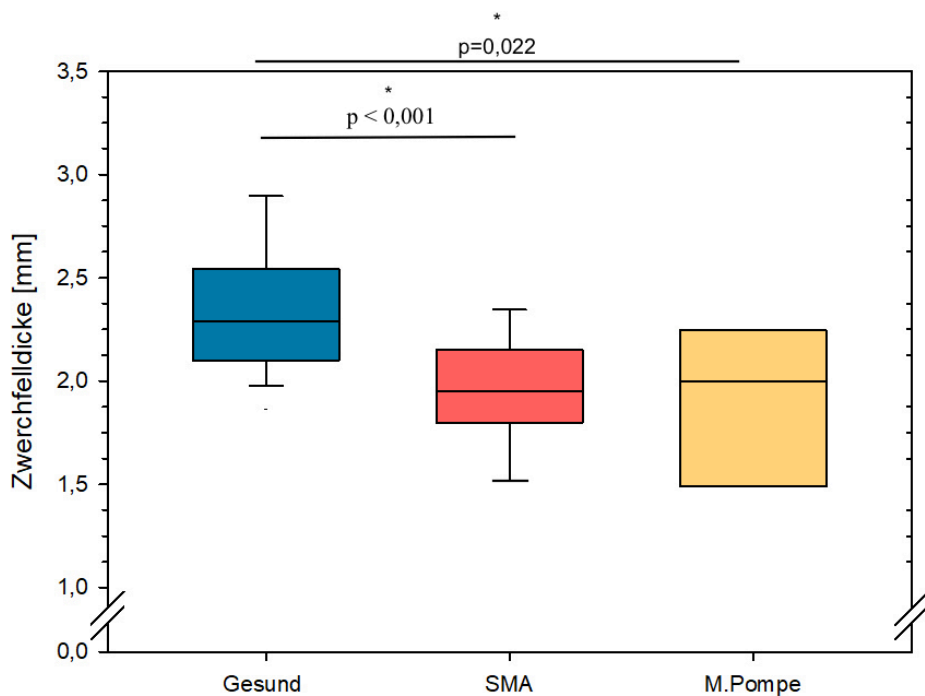
	Atemruhelage rechts	Inspiration rechts	Atemruhelage links	Inspiration links
<b>Mittelwert [mm]</b>	1,5	2,0	1,7	2,1
<b>Median [mm]</b>	1,6	2	1,6	2,2
<b>Std.-Abw. [mm]</b>	0,2	0,4	0,2	0,3
<b>Spannweite [mm]</b>	0,5	1,1	0,6	0,6
<b>Range [mm]</b>	1,3 – 1,8	1,5 – 2,6	1,4 - 2	1,8 – 2,4

Der Median der Zwerchfelldicke war bei Kindern mit M. Pompe signifikant niedriger im Vergleich zu gesunden Kindern. Die signifikanten Unterschiede zeigten sich auf der rechten Seite sowohl für die Atemruhelage ( $p = 0,021$ ) als auch für die Messung in Inspiration ( $p = 0,02$ ). Für die Messung auf der linken Seite zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Atemruhelage:  $p = 0,32$  Inspiration:  $p = 0,11$ ).

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 19 bis 22 dargestellt.



**Abbildung 19:** Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe



**Abbildung 20:** Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration rechts bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe



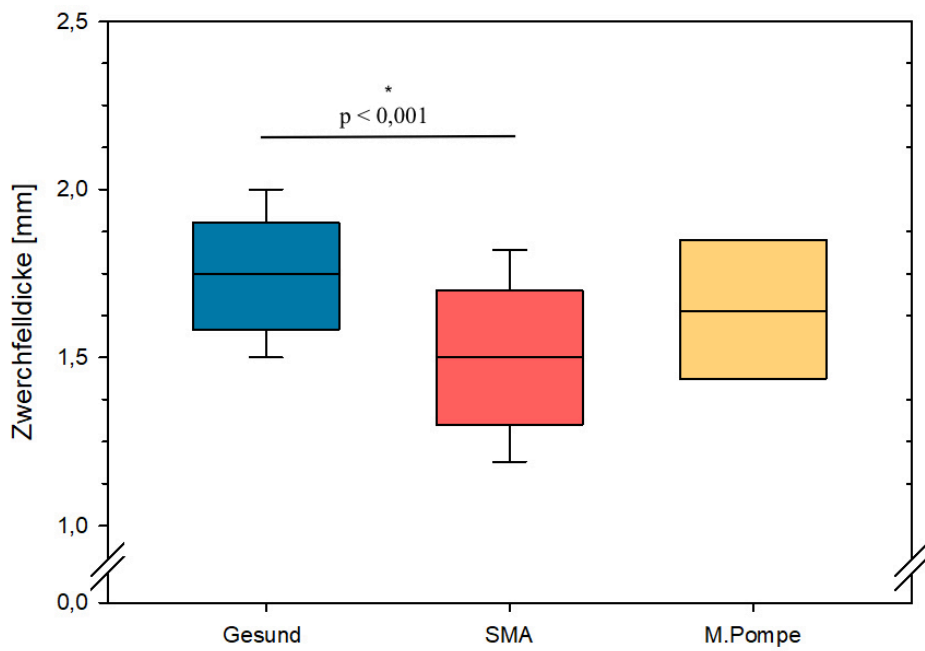


Abbildung 21: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage links bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe

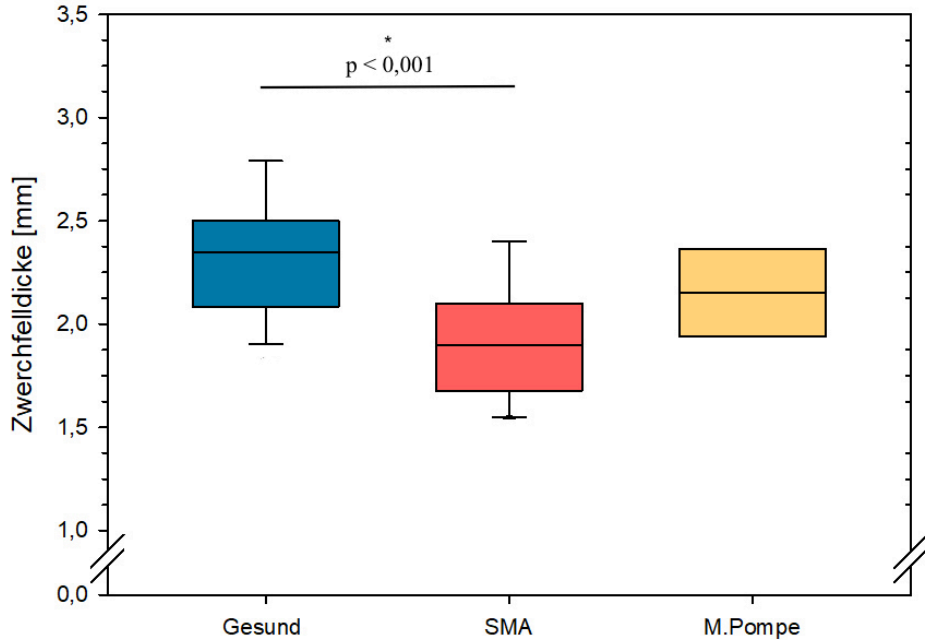


Abbildung 22: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration links bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe

Im Vergleich der SMA-Patienten mit den gesunden Kindern lag der Median in Abhängigkeit der Altersgruppen bei den SMA-Patienten unter dem der gesunden Kinder. Signifikant waren die Unterschiede für Säuglinge sowie Kleinkinder auf beiden Untersuchungsseiten und auf der rechten Seite auch für Jugendliche.

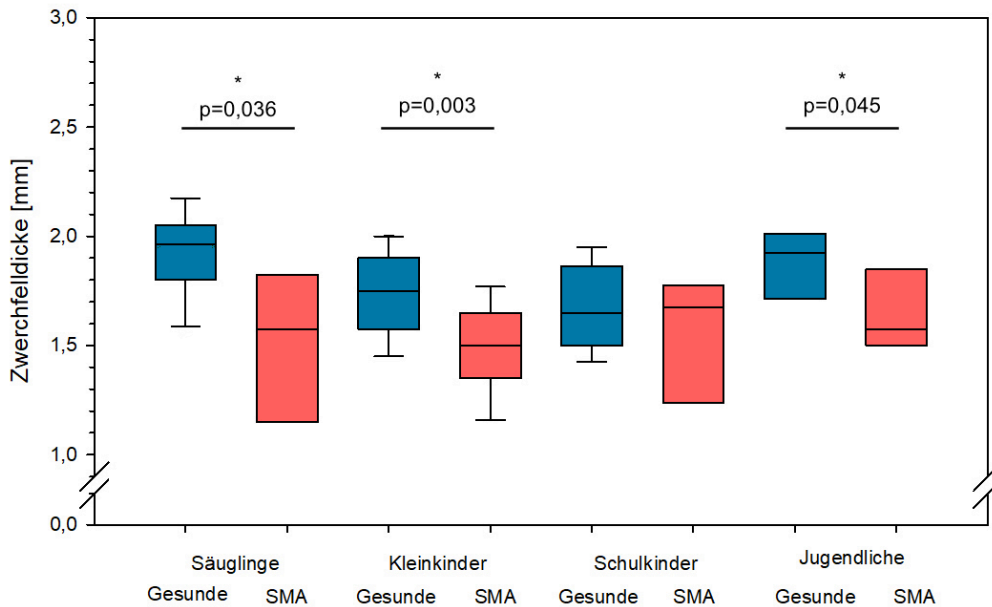


Abbildung 23: Vergleich der Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts – Kontrollgruppe und SMA

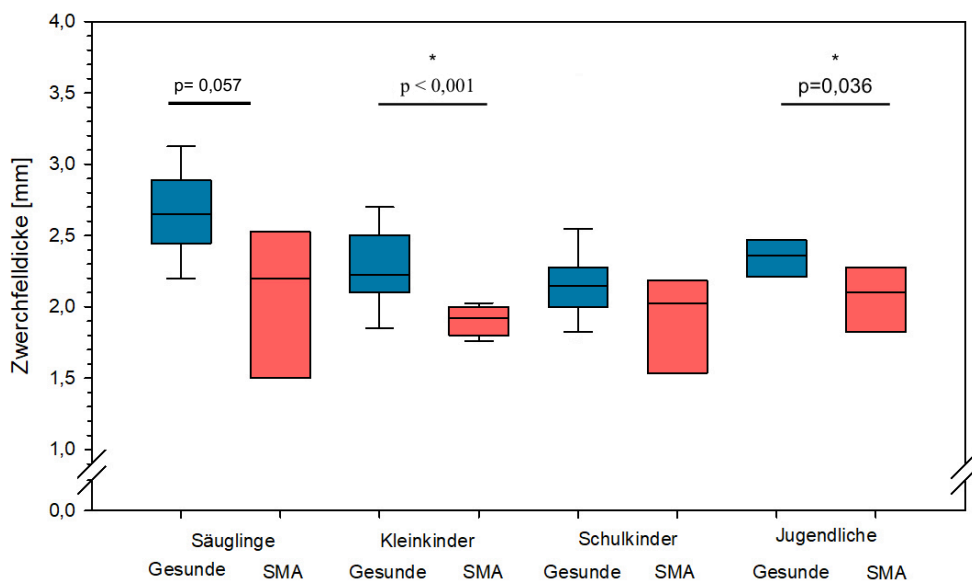
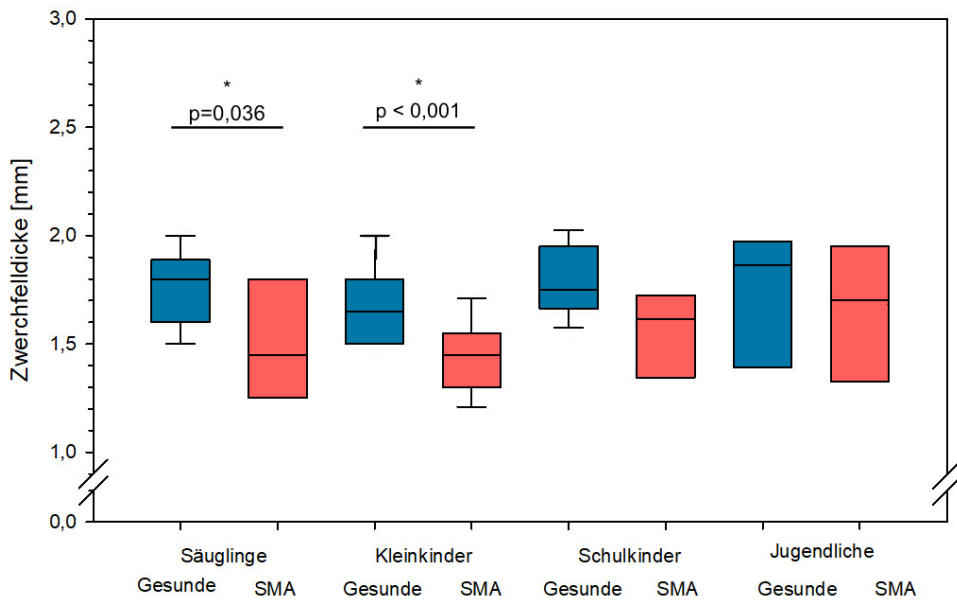
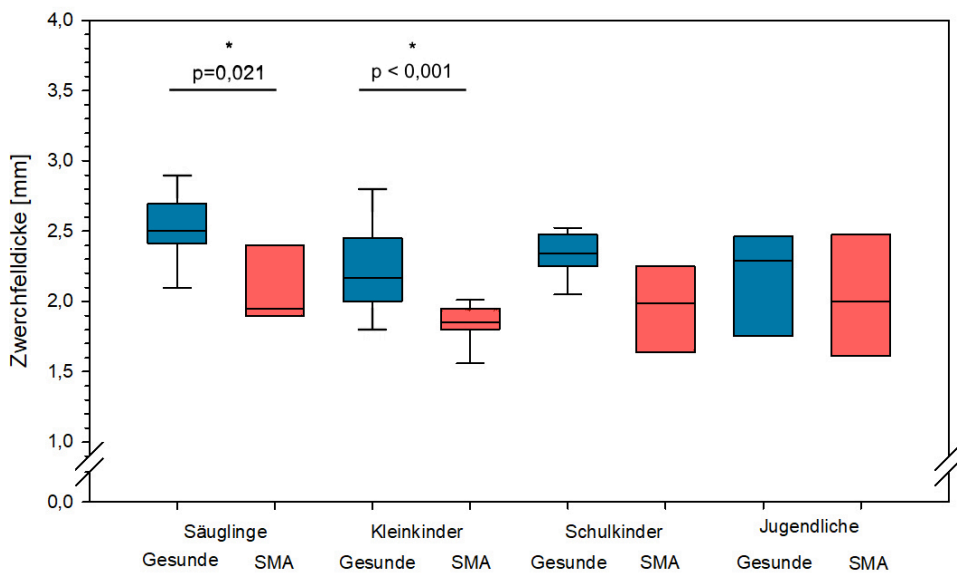


Abbildung 24: Vergleich der Zwerchfelldicke in Inspiration rechts – Kontrollgruppe und SMA



**Abbildung 25: Vergleich der Zwerchfeldicke in Atemruhelage links – Kontrollgruppe und SMA**



**Abbildung 26: Vergleich der Zwerchfeldicke in Inspiration links – Kontrollgruppe und SMA**

Die Abbildung 27 zeigt beispielhaft im Vergleich sonographische Bilder der Zwerchfeldicke in Atemruhelage und Inspiration eines gesunden Kindes und eines Kindes mit SMA-Typ 1. Beide Kinder sind zum Untersuchungszeitpunkt 16 Monate alt.

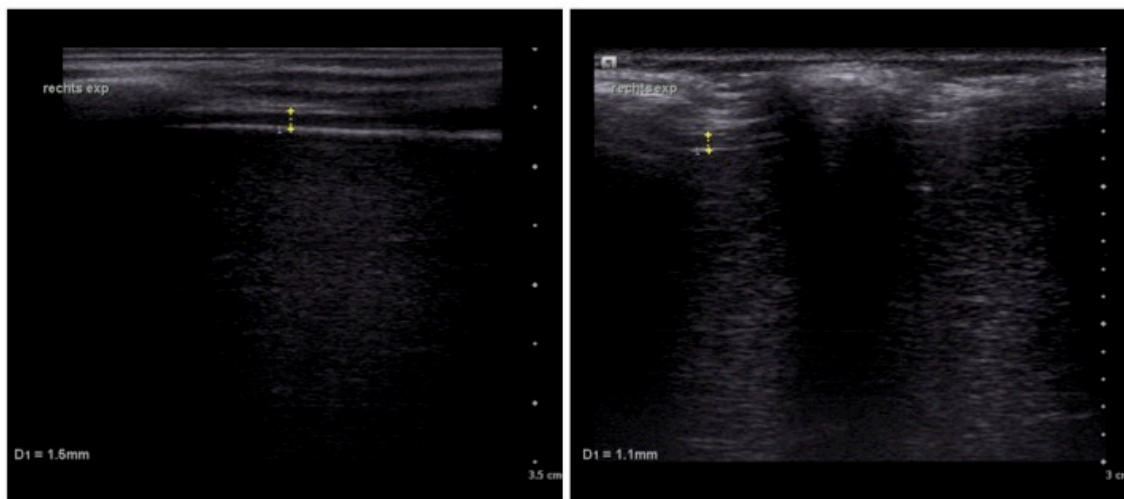


Abbildung 27: Zwerchfelldicke in Atemruhelage bei einem gesunden 16 Monate altem Kind (links) und dazu im Vergleich bei einem 16 Monate altem SMA Typ 1 Patient (rechts). Zu erkennen ist, dass die Zwerchfelldicke bei dem Kind mit SMA Typ 1 mit 1,2 mm deutlich dünner gemessen wird als bei dem gesunden gleichaltrigem Kind mit 1,8mm Zwerchfelldicke.

In der Tabelle 12 ist abgebildet, welcher Anteil der Patienten mit SMA oder M. Pompe unter der 3. Perzentile lag.

Tabelle 12: Patienten mit SMA oder M. Pompe unter der 3. Perzentile der Zwerchfelldicke

	3. Perzentile [mm]	Anzahl SMA <3.Perzentile		Anzahl M. Pompe <3.Perzentile	
		absolut	%	absolut	%
Atemruhelage rechts	1,4	7	25,9	2	33,3
Inspiration rechts	1,6	3	11,1	2	33,3
Atemruhelage links	1,3	8	29,6	0	0
Inspiration links	1,7	5	18,5	0	0

Der Tabelle 13 ist zu entnehmen, welcher Anteil der Patienten mit SMA unter der 3. Perzentile der entsprechenden Altersgruppe lag.

**Tabelle 13: Patienten mit SMA unter der 3. Perzentile der Zwerchfelldicke in Abhängigkeit der Altersgruppe**

	Alters-gruppe	Anzahl SMA <3.P	%	Anzahl SMA <3.P	%
<b>Atemruhelage rechts</b>	Säugling	1	33,3	6	22,2
	Kleinkind	0	0		
	Schulkind	2	25		
	Jugendlicher	3	60		
<b>Inspiration rechts</b>	Säugling	1	33,3	6	22,2
	Kleinkind	0	0		
	Schulkind	2	25		
	Jugendlicher	3	60		
<b>Atemruhelage links</b>	Säugling	2	66,6	8	29,6
	Kleinkind	4	36,4		
	Schulkind	1	12,5		
	Jugendlicher	1	20		
<b>Inspiration links</b>	Säugling	2	66,6	6	22,2
	Kleinkind	1	9,09		
	Schulkind	1	12,5		
	Jugendlicher	2	40		

Von den SMA Patienten, bei denen die Zwerchfelldicke unterhalb der 3. Perzentile lag, waren drei Kinder beatmet. Ebenso waren zwei Patienten mit einer Zwerchfelldicke oberhalb der 3. Perzentile beatmet.

### 5.3.7 Thickening Fraction (TF-Wert)

Die Tabelle 14 zeigt, wie viele Kinder der entsprechenden Gruppe einen TF-Wert kleiner gleich 20% aufwiesen. Es ist ersichtlich, dass die Kinder mit M. Pompe prozentual am häufigsten unter diesem Wert lagen (50%). Auch bei 26% der SMA-Patienten wurde dieser Wert unterschritten.

**Tabelle 14: Anzahl der Kinder, die einen TF-Wert kleiner gleich 20% aufweisen**

	gesunde Kinder mit TF ≤ 20%		SMA-Patienten mit TF ≤ 20%		M. Pompe-Patienten mit TF ≤ 20%	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>rechts</b>	16	16%	7	26%	3	50%
<b>links</b>	9	9%	7	26%	2	33%

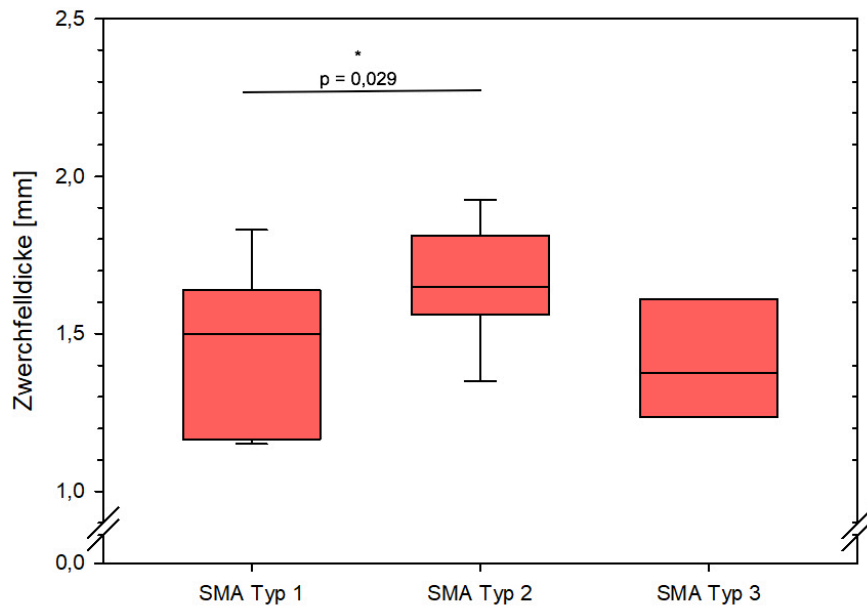
### 5.3.8 Vergleich der Zwerchfelldicke zwischen den SMA Typen

Im Vergleich der Zwerchfelldicke zwischen den verschiedenen Typen der SMA zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Messung auf der rechten Seite in Atemruhelage sowie in Inspiration (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15: Vergleich der Zwerchfelldicke in Abhängigkeit des SMA-Typ**

		Unterform der Diagnose			p
		SMA Typ1	SMA Typ2	SMA Typ3	
<b>Atemruhelage rechts</b> [mm]	Mittelwert	1,4	1,7	1,4	0,043
	Median	1,5	1,7	1,4	
	Std.-Abw.	0,3	0,2	0,2	
<b>Inspiration rechts</b> [mm]	Mittelwert	2,0	2,1	1,7	0,039
	Median	1,9	2,0	1,6	
	Std.-Abw.	0,3	0,3	0,2	
<b>Atemruhelage links</b> [mm]	Mittelwert	1,4	1,6	1,4	0,089
	Median	1,5	1,6	1,3	
	Std.-Abw.	0,2	0,2	0,2	
<b>Inspiration links</b> [mm]	Mittelwert	1,9	2,0	1,8	0,292
	Median	1,9	1,9	1,7	
	Std.-Abw.	0,3	0,3	0,3	

Die Zwerchfelldicke in Atemruhelage unterschied sich bei Kindern mit SMA-Typ 1 signifikant von den Kindern mit SMA-Typ 2 ( $p=0,03$ ). Zwischen der Zwerchfelldicke der SMA-Typ 3-Patienten und Kindern mit SMA-Typ 1 war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,94$ ). Für die Messung in Inspirationen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Unterformen festzustellen.



**Abbildung 28:** Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts bei 9 Kindern mit SMA Typ 1 sowie 14 Kindern mit SMA Typ 2 und bei 4 Kindern mit SMA Typ 3

## 5.4 Zwerchfellverschieblichkeit

### 5.4.1 Kontrollgruppe

Die Ergebnisse der sonographischen Messung der Zwerchfellamplitude bei gesunden Kindern sind in der Tabelle 16 abgebildet.

**Tabelle 16: sonographische Zwerchfellamplitude [mm] in Ruheatmung und bei tiefer Inspiration**

	<b>rechts Ruheatmung</b>	<b>links Ruheatmung</b>	<b>rechts tiefe Atmung</b>	<b>links tiefe Atmung</b>
<b>Mittelwert [mm]</b>	14,8	12,8	43,1	35,3
<b>Median [mm]</b>	13,6	12,1	41,8	36,1
<b>Std.-Abw. [mm]</b>	5,2	4,0	17,0	17,8
<b>Range [mm]</b>	5 – 42,2	5 – 22,7	12,7 – 84,6	11,7 -75
<b>3. Perzentile [mm]</b>	7,2	5,6	12,7	11,7

### 5.4.2 Seitenvergleich

Zwischen den Messungen der Zwerchfellamplitude während der Ruheatmung auf der rechten und der linken Seite lagen in Atemruhelage signifikante Unterschiede ( $p=0,025$ ) vor. Für die Messwerte während der tiefen Inspiration fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Seiten ( $p=0,211$ ).

### 5.4.3 Geschlecht und Zwerchfellamplitude

Im Vergleich der Zwerchfellverschieblichkeit zwischen Mädchen und Jungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 17).

**Tabelle 17: Vergleich der Zwerchfellverschieblichkeit in Abhängigkeit des Geschlechts**

	<b>männlich</b>		<b>weiblich</b>		<b>p</b>
	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-Abw.</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-Abw.</b>	
<b>Ruheatmung rechts [mm]</b>	14,7	5,5	14,7	4,1	0,561
<b>tiefe Inspiration rechts [mm]</b>	48,0	17,5	41,4	13,9	0,187
<b>Ruheatmung links [mm]</b>	12,8	3,5	13,2	4,8	0,939
<b>tiefe Inspiration links [mm]</b>	36,7	16,9	34,8	18,8	0,66



### 5.4.4 Zwerchfellverschieblichkeit in Abhängigkeit des Alter und der Altersgruppen

Die Abbildungen 29 und 30 geben einen Überblick über die Zwerchfellverschieblichkeit in Abhängigkeit des Alters bei gesunden Kindern.

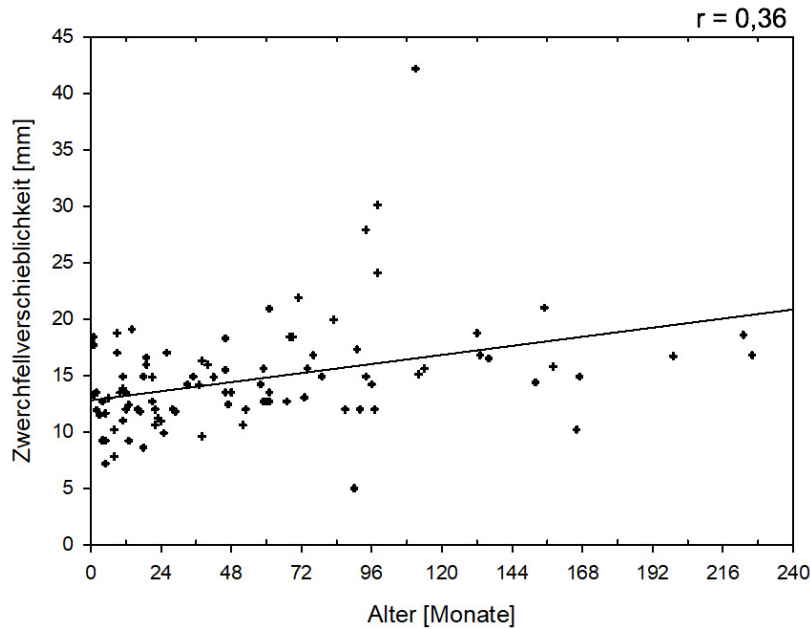


Abbildung 29: Zwerchfellverschieblichkeit rechts bei gesunder Kontrollgruppe nach Alter

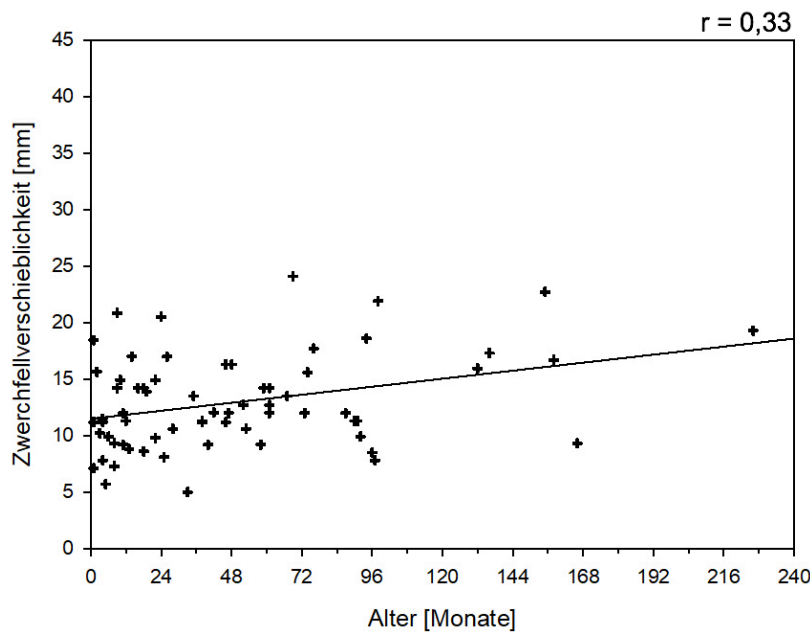
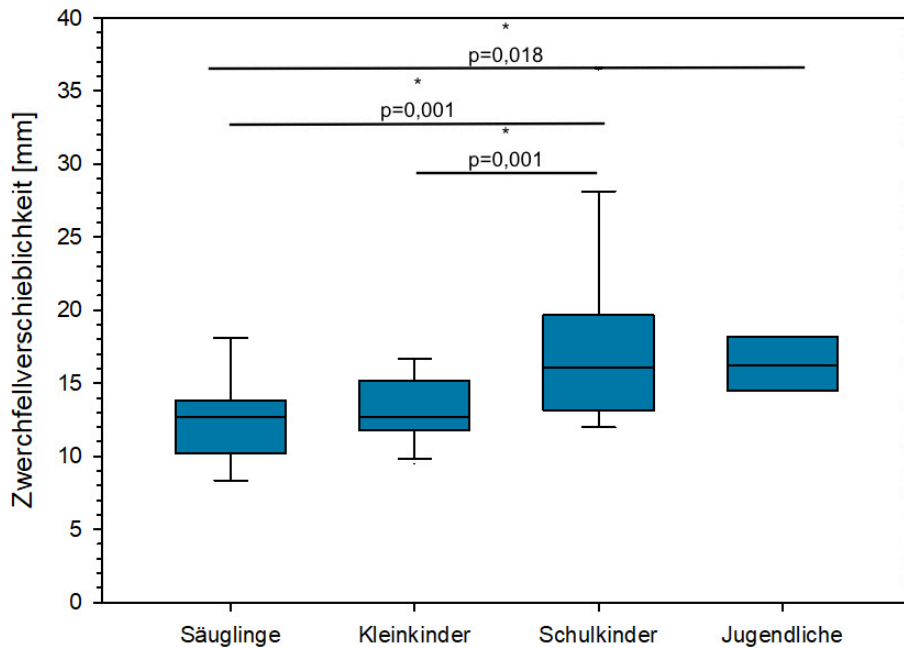
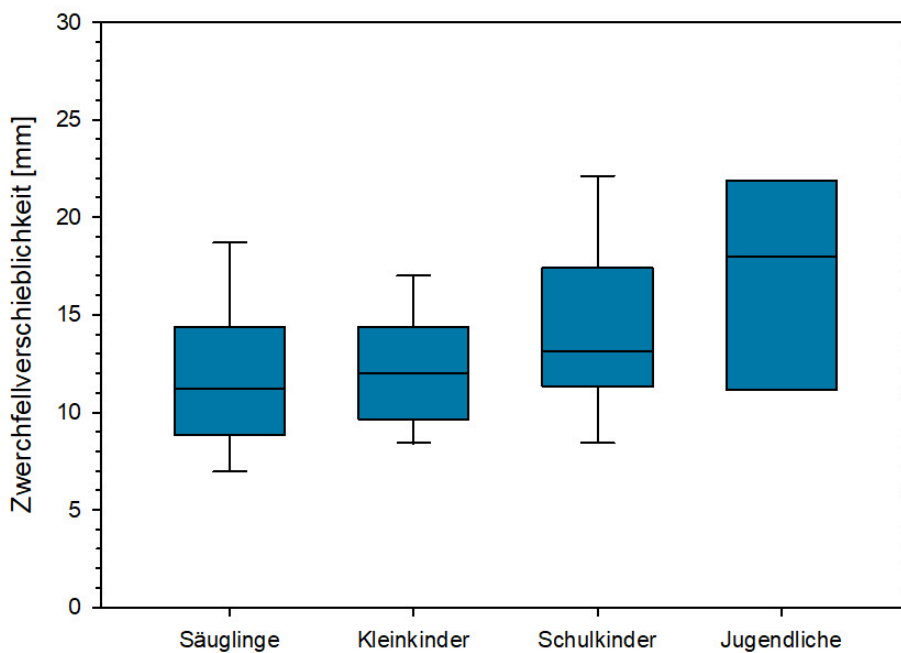


Abbildung 30: Zwerchfellverschieblichkeit links bei gesunder Kontrollgruppe nach Alter

In der Unterteilung in die Altersgruppen konnte nur auf der rechten Seite zwischen Säuglingen und Kleinkindern sowie Säuglingen und Schulkindern signifikante Unterschiede festgestellt werden (siehe Abbildung 31 und 32), wobei die Amplitude mit der Altersgruppe zunimmt.



**Abbildung 31: Zwerchfellverschieblichkeit rechts bei gesunden Kindern in Abhängigkeit der Altersgruppen**



**Abbildung 32: Zwerchfellverschieblichkeit links bei gesunden Kindern in Abhängigkeit der Altersgruppen**

**Tabelle 18: Zwerchfellamplitude [mm] nach Altersgruppen**

		Säugling	Kleinkind	Schul-kind	Jugendliche	P
<b>rechts Ruhe- atmung [mm]</b>	Median ± SD	13,7±4,6	14,2±6,2	14,2±4,6	13,6±3,2	>0,05
	Range	5-27,9	7,8-42,2	7-25,5	10,3-19,1	
	3. Perzentile	5,0	8,0	7,0	10,3	
<b>links Ruhe- atmung [mm]</b>	Median ± SD	13,5±3,4	12,8±4,4	10,6±4,2	12,2±2,3	0,042
	Range	5,7-18,6	5-22,7	5,6-19,3	11,3-15,6	
	Perzentile	5,7	5,0	5,6	11,3	
<b>rechts tiefe Atmung [mm]</b>	Median ± SD	30,3±9,7	45,9±16	50,7±20,6	32,6±14,8	>0,05
	Range	23,4-58,8	21,9-84,6	12,7-82,3	28,3-63,7	
	3. Perzentile	23,4	21,9	12,7	28,3	
<b>links tiefe Atmung [mm]</b>	Median ± SD	19,8±11,7	41,1±19,1	47,4±19,3		>0,05
	Range	11,7-43,9	22,7-75,0	16,3-57,2		
	3. Perzentile	11,7	22,7	16,3		

### 5.4.5 Perzentilen

Zur Erstellung eines Normbereichs wurden für die jeweiligen Altersgruppen die 3. und 97. Perzentile berechnet. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 19 zu betrachten.

**Tabelle 19: 3. und 97. Perzentile der Zwerchfellverschieblichkeit**

	3. Perzentile	97. Perzentile
<b>Ruheatmung rechts [mm]</b>	7,8	28,0
<b>tiefe Inspiration rechts [mm]</b>	18,4	83,2
<b>Ruheatmung links [mm]</b>	5,9	22,6
<b>tiefe Inspiration links [mm]</b>	11,7	.

**Tabelle 20: 3. Perzentile der Zwerchfellverschieblichkeit in Abhängigkeit der Altersgruppe**

	Säugling	Kleinkind	Schulkind	Jugendlicher
<b>Ruheatmung rechts [mm]</b>	7,2	8,7	5	10,2
<b>Ruheatmung links [mm]</b>	12	5	12	
<b>tiefe Atmung rechts [mm]</b>	21,9	12,7	24,1	37,2

In den Abbildungen 33 und 34 sind beispielhaft Bilder der Zwerchfellamplitude während der Ruheatmung bei einem 11-jährigen Mädchen dargestellt.

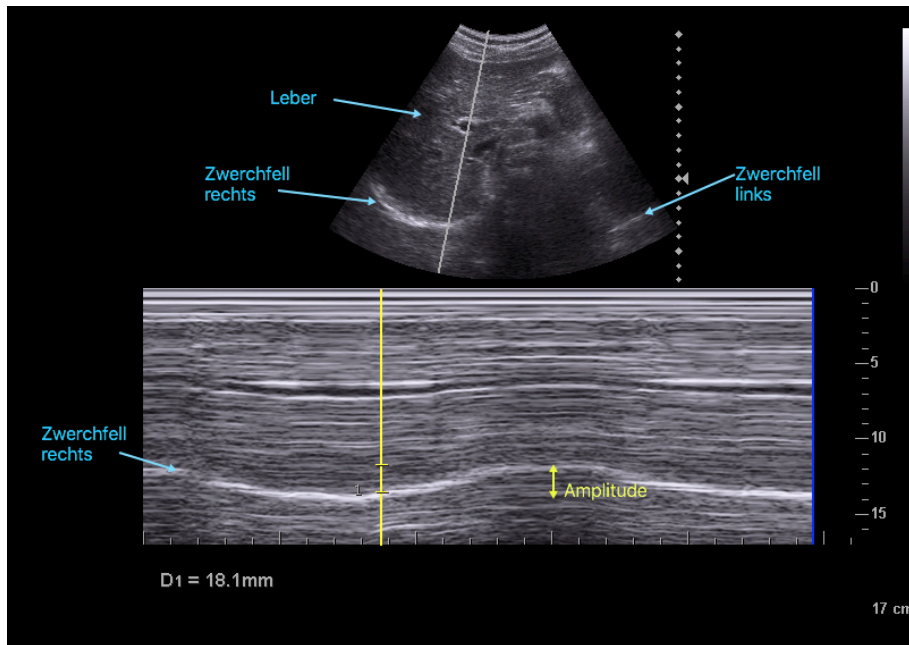


Abbildung 33: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der rechten Seite im M-Mode während der Ruheatmung bei einem gesunden 11 Jahre alten Mädchen.

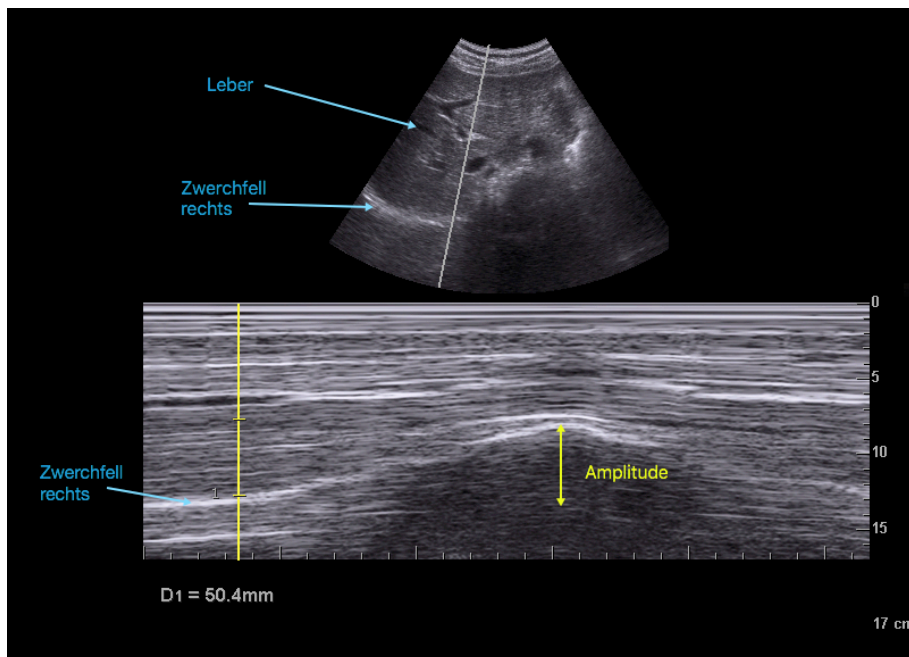


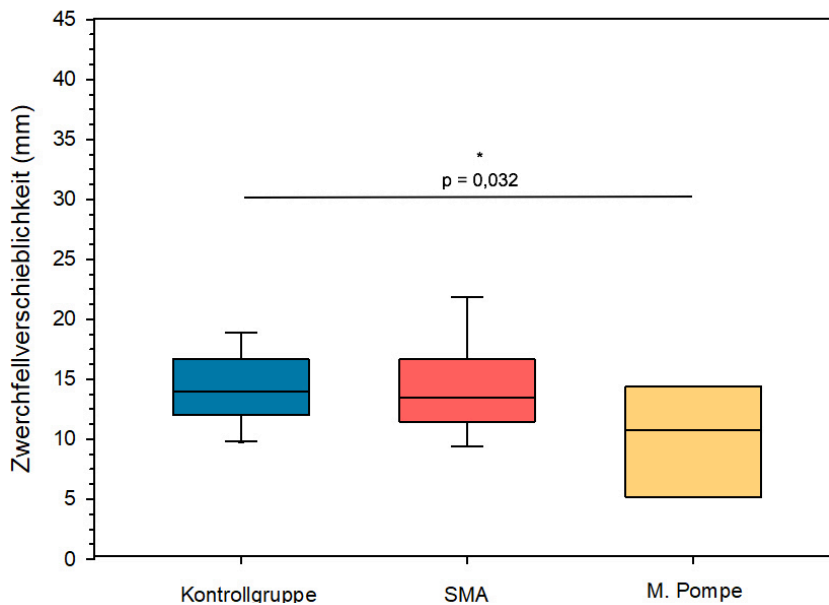
Abbildung 34: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der rechten Seite im M-Mode während der tiefen Inspiration bei einem gesunden 11 Jahre alten Mädchen.

### 5.4.6 SMA und M. Pompe

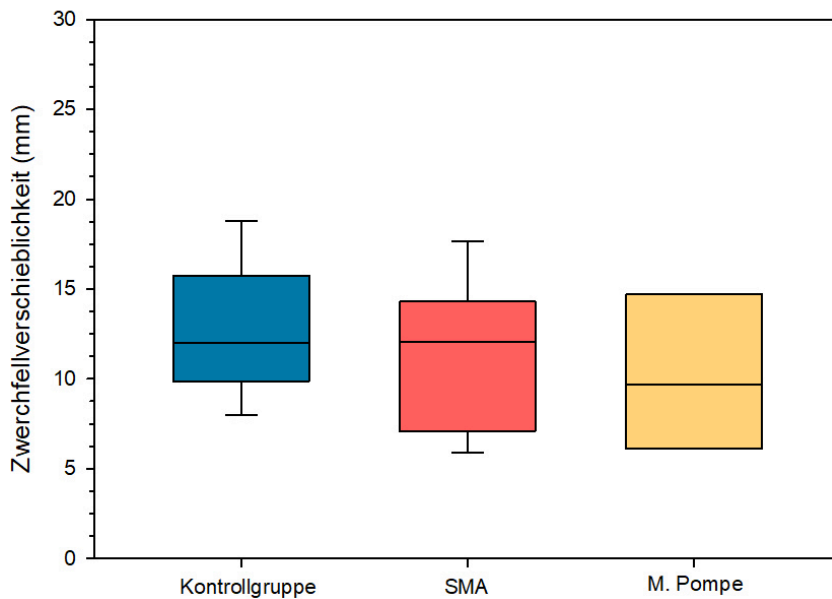
Die Zwerchfellamplitude fiel auf der rechten Untersuchungsseite bei M. Pompe-Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern signifikant kleiner aus. Dies gilt sowohl für die Messung in Atemruhelage ( $p=0,03$ ) und in tiefer Inspiration ( $p=0,013$ ). Bei der Messung auf der linken Seite waren die Unterschiede nicht signifikant (Ruheatmung:  $p=0,24$ ; Tiefe Inspiration:  $p=0,23$ ).

Im Vergleich zwischen den gesunden Kindern mit den SMA-Patienten ergaben sich bezüglich der Zwerchfellamplitude bei Ruheatmung (rechts:  $p=0,59$ ; links:  $p=0,18$ ) und tiefer Inspiration (rechts  $p=0,83$ ; links:  $p=0,21$ ) keine signifikanten Unterschiede.

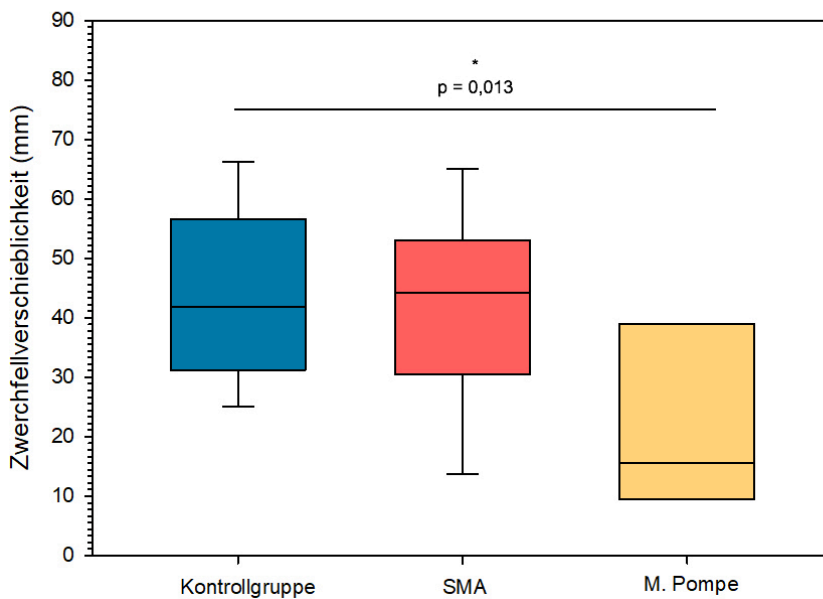
Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 35 bis 38 veranschaulicht.



**Abbildung 35:** Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfellverschieblichkeit rechts während der Ruheatmung bei 96 gesunden Kindern, 25 Kindern mit SMA und 6 Kindern mit M. Pompe.



**Abbildung 36: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfellverschieblichkeit links während der Ruheatmung bei 66 gesunden Kindern, 12 Kindern mit SMA und 4 Kindern mit M. Pompe.**



**Abbildung 37: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfellverschieblichkeit rechts während der tiefen Inspiration bei 52 gesunden Kindern, 12 Kindern mit SMA und 5 Kindern mit M. Pompe.**

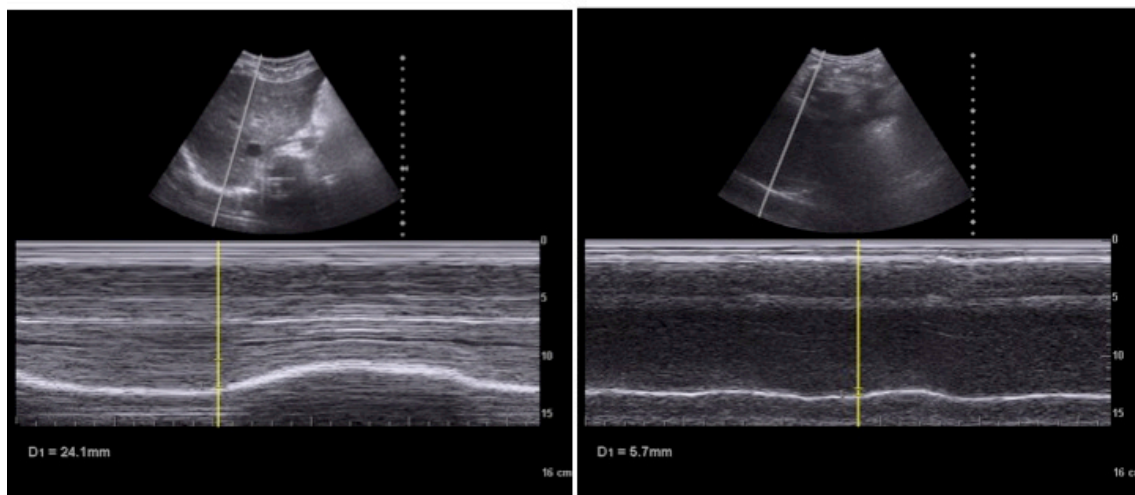
Der Tabelle 21 ist zu entnehmen, wie viele der Patienten mit SMA oder M. Pompe bezüglich der Zwerchfellamplitude unter der 3. Perzentile liegen. Für die Messung bei

tiefer Inspiration auf der linken Seite wurden bei zu geringer Stichprobengröße keine Angaben aufgeführt.

**Tabelle 21: Patienten mit SMA unter der 3. bzw. 5. Perzentile der Zwerchfellamplitude**

	3. Perzentile	Anzahl SMA <3. Perzentile		Anzahl M. Pompe <3. Perzentile	
		absolut	%	absolut	%
Ruheatmung rechts [mm]	7,8	1	2,4	2	33,3
tiefe Inspiration rechts [mm]	18,4	2	16,7	3	60
Ruheatmung links [mm]	5,9	1	8,3	1	25

Die Abbildung 38 zeigt beispielhaft im Vergleich die Zwerchfellamplitude bei einem gesunden 8 Jahre alten Jungen und bei einem gleichaltrigen Patienten mit M. Pompe.



**Abbildung 38: Zwerchfellamplitude im M-Mode rechts bei einem gesunden 8 Jahre alten Kind (links) und im Vergleich dazu bei einem 8 Jahre alten M. Pompe-Patient (rechts). Es ist zu erkennen, dass die Zwerchfellamplitude  $D_1$  bei dem Patient mit M. Pompe mit 5,7 mm deutlich geringer ausfällt als bei dem gesunden gleichaltrigen Kind mit einer Amplitude von 24,2 mm. Die Amplitude wurde jeweils in Ruheatmung gemessen.**

## **5.5 Fallbeispiele**

### **Fallbeispiel 1: SMA Typ 1-Patient mit Heimbeatmung**

Die Abbildungen 39 und 40 zeigen die Untersuchungsbilder von einem 8 Jahre alten männlichen SMA-Patienten mit einer SMA-Typ 1. Das Zwerchfell ist sichtbar atrophiert und auch in Inspiration ist die Zwerchfelldicke gering. Molekulargenetisch lag eine homozygote Deletion des Exon 7 und 8 des SMN1-Gens mit 2 SMN2-Kopien zugrunde. Der Patient ist im 3. Lebensmonat mit einer deutlichen muskulären Hypotonie aufgefallen. Motorische Meilensteine und eine altersentsprechende Kopfkontrolle wurden nicht erreicht. Die Diagnose SMA wurde im 4. Lebensmonat gestellt. Eine Heimbeatmung über ein Tracheostoma ist seit dem 9. Lebensmonat notwendig. Die Ernährung erfolgt vollständig über eine PEG-Sonde. Seit dem 7. Lebensjahr ist der Patient an das UKGM Gießen angebunden und erhält dort die intrathekale Therapie mit Nusinersen. Diese wurde bei ihm schon vor der offiziellen Zulassung in Deutschland im Rahmen einer Studie begonnen.

Zum Untersuchungszeitpunkt war eine 24-Stunden-Heimbeatmung über ein Tracheostoma notwendig. Der Patient war tetraplegisch. Bis auf kleine Bewegungen der Finger und Zehen war keine aktive Bewegung möglich. Die Kommunikation erfolgte über die Augen mit Blinzeln und Hochziehen der Augenbrauen. In der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine ausgeprägte Muskelschwäche mit ebenfalls eingeschränkter Bulbo- und Pupillomotorik sowie eine Schwäche der mimischen Muskulatur. Augenschluss und geringe Mundbewegung sowie kleine Bewegungen der Finger waren möglich. Zungenfaszikulationen konnten beobachtet werden. Die Muskeleigenreflexe waren allseits nicht auslösbar. Die Sensibilität war unauffällig. Zum Untersuchungszeitpunkt hat der Patient die 7. Nusinersen-Gabe erhalten.



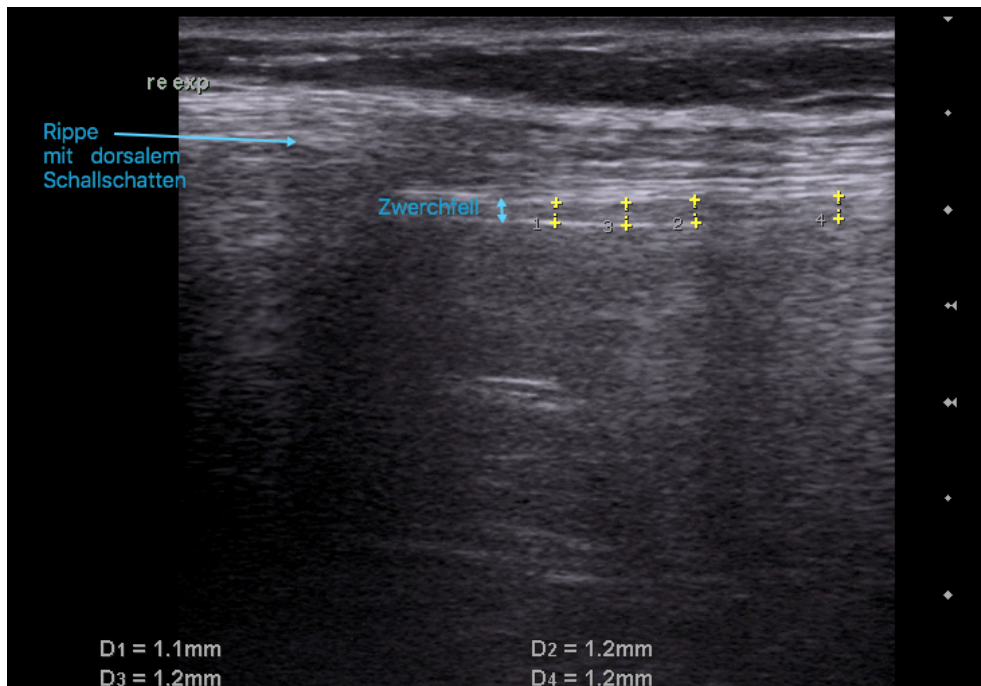


Abbildung 39: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Atemruhelage bei einem 8-jährigen Jungen mit SMA-Typ 1. Mit einer Zwerchfelldicke von 1,2 mm liegt der Messwert unter der altersabhängigen 3. Perzentile von 1,2 mm.

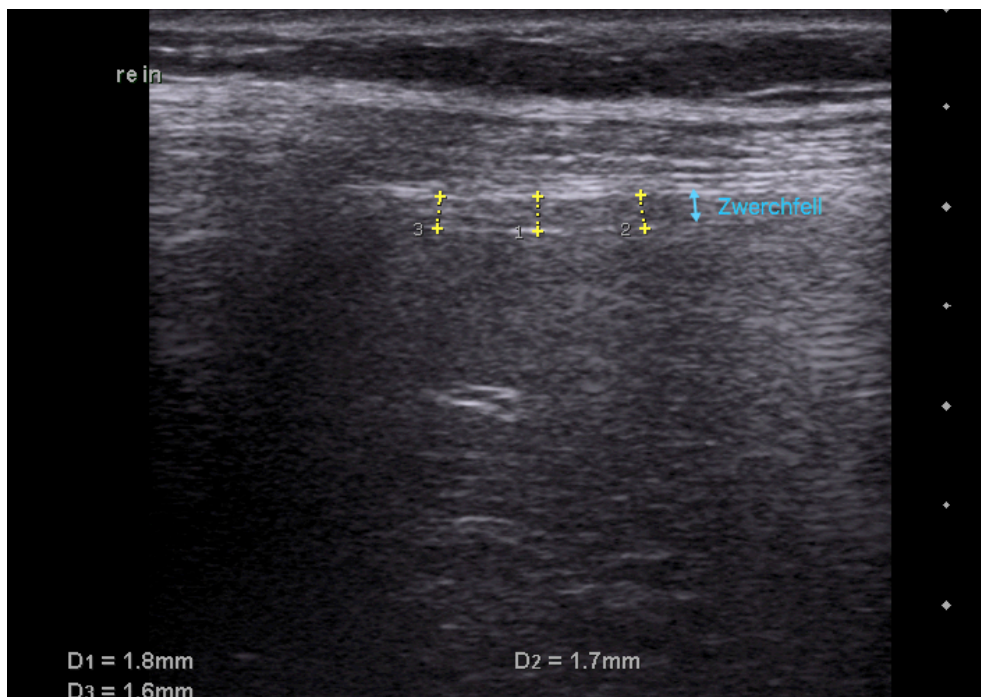
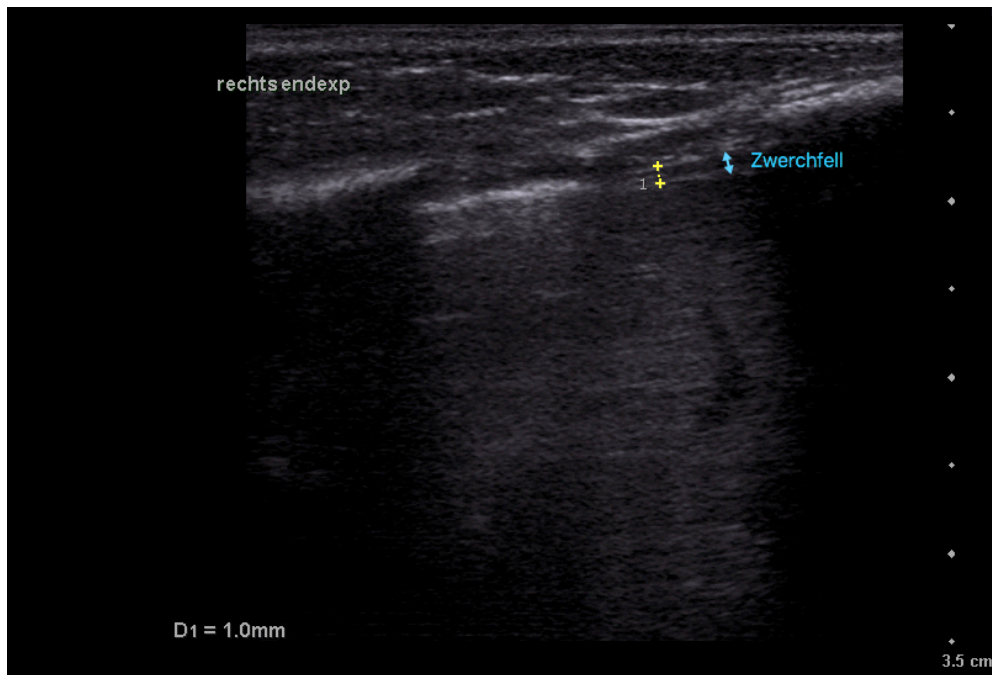


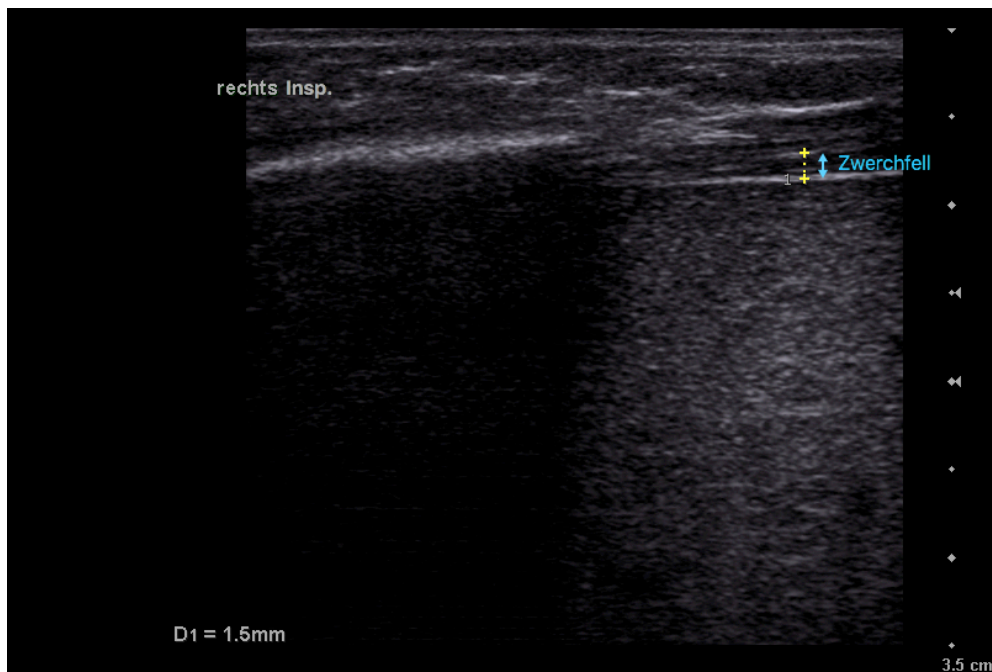
Abbildung 40: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Inspiration bei einem 8-jährigen Jungen mit SMA-Typ 1. Im Vergleich zur Abbildung 39 kommt es in Inspiration nur zu einer geringen Zunahme der Zwerchfelldicke auf 1,7 mm. Der Messwert liegt damit knapp über der altersabhängigen 3. Perzentile von 1,6 mm. Der *thickening fraction*-Wert beträgt 40% und liegt damit ebenfalls noch über dem festgelegten Grenzwert von 20%.

## Fallbeispiel 2: SMA Typ1-Patient nach Erstdiagnose

Auf den Abbildungen 41 und 42 sind die Untersuchungsbilder eines 2 Monate alten Jungen mit SMA Typ 1 zu sehen. Die Untersuchung erfolgte unmittelbar nach der Diagnosestellung vor der ersten Nusinersen-Gabe. Die Zwerchfelldicke lag in Atemruhelage und in Inspiration unter der 3. Perzentile der entsprechenden Altersgruppe. Auch die Zwerchfellverschieblichkeit lag unterhalb der 3. Perzentile. Molekulargenetisch konnte eine homozygote Deletion des Exon 7 und 8 des SMN1-Gens mit 2 Kopien des SMN2-Gens nachgewiesen werden. Den Eltern sei eine muskuläre Hypotonie, wenig Spontanmotorik und häufiges Verschlucken aufgefallen. In der körperlichen Untersuchung bestätigte sich die muskuläre Hypotonie. Zudem zeigten sich Zungenfaszikulationen sowie eine Korbhenkelstellung der Arme und Froschbeinstellung der Beine in Rückenlage. Die Muskeleigenreflexe und der Moro-Reflex waren nicht auslösbar. Im Axillärhängeversuch kam es zum Durchrutschen des Säuglings. Es folgte ein ENG mit normaler Nervenleitgeschwindigkeit und einer verminderten Amplitude sowie einer verlängerten distal-motorischen Latenz. Im EMG zeigten sich überhöhte Amplituden und ein gelichtetes Interferenzmuster. Molekulargenetisch bestätigte sich der klinische Verdacht auf eine SMA-Typ 1 bei homozygoter Deletion des SMN1-Gens mit 2 SMN2-Kopien. Im Anschluss an die Zwerchfellsonographie wurde die Therapie mit Spinraza im 2. Lebensmonat eingeleitet.



**Abbildung 41:** Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Atemruhelage bei einem 2 Monate alten männlichen Säugling mit SMA-Typ 1 vor der ersten Nusinersen-Gabe. Die Zwerchfelldicke in Atemruhelage wird mit 1,0 mm bemessen. Dieser Wert liegt unter der altersabhängigen 3. Perzentile von 1,5 mm.

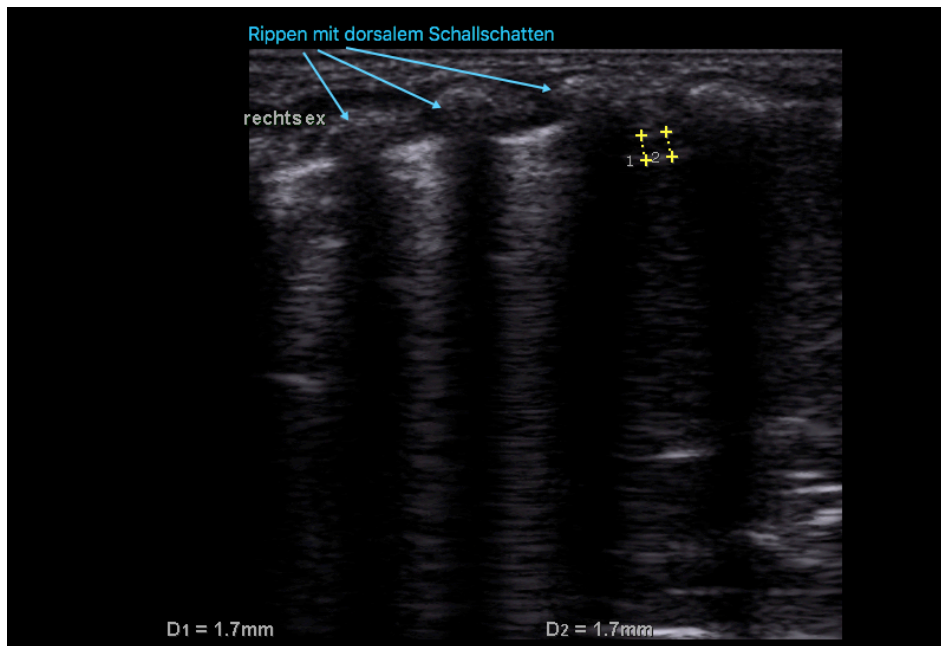


**Abbildung 42:** Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Inspiration bei einem 2 Monate alten männlichen Säugling mit SMA-Typ 1 vor der ersten Nusinersen-Gabe. Die inspiratorische Zwerchfelldicke wird mit 1,5 mm bemessen und liegt damit unter der altersabhängigen 3. Perzentile von 2 mm.

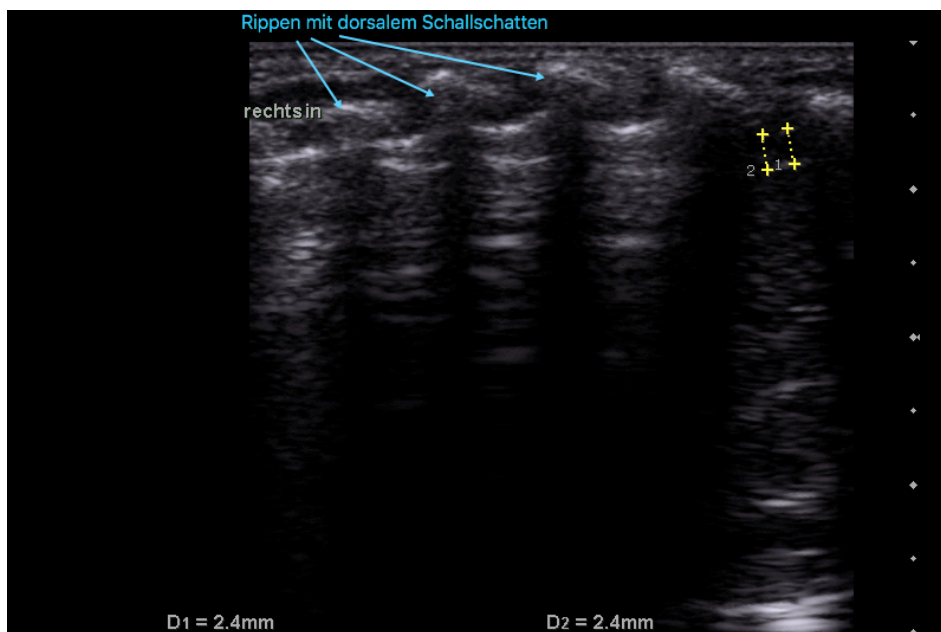
### Fallbeispiel 3: SMA Typ 1-Patient

Im Vergleich dazu sind in den folgenden Abbildungen 43 und 44 die Untersuchungsbilder einer ebenfalls 2 Monate alten SMA-Typ-1-Patientin zu sehen. Bei dieser Patientin wurde die medikamentöse Therapie bereits begonnen. Die Sonographie erfolgte nach der 2. Nusinersen-Gabe. Die Zwerchfelldicke lag in Atemruhelage und in Inspiration über der altersentsprechenden 3. Perzentile. Die Zwerchfellverschieblichkeit war im Vergleich zu gesunden Kindern ebenfalls nicht eingeschränkt.

Das Mädchen ist nach der Geburt mit einem verminderten Muskeltonus, und Bewegungsarmut aufgefallen. In der körperlichen Untersuchung zeigte sich stark verminderte Spontanmotorik, reduzierter Muskeltonus, verminderte Kopfkontrolle im Traktionsversuch sowie Fibrillationen und Faszikulationen der Thenarmuskulatur. Die Muskeleigenreflexe waren allseits nicht auslösbar. Auch die Neugeborenen-Reflexe konnten nicht ausgelöst werden. In der Elektroneurographie zeigte sich eine herabgesetzte Amplitude. Im Rahmen der Abklärung erfolgte eine molekulargenetische Untersuchung. Diese ergab eine heterozygote Deletion des Exon 7 und 8 des SNM1-Gens mit einer Punktmutation auf dem anderen Allel sowie 2 SNM2-Genkopien. Die Diagnosestellung erfolgte im 1. Lebensmonat. Direkt im Anschluss wurde mit der Nusinersentherapie begonnen.



**Abbildung 43:** Sonographisches Bild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Atemruhelage bei einem 2 Monate alten weiblichen Säugling mit SMA-Typ 1 nach der 2. Nusinersen-Gabe. Die Zwerchfelldicke in Atemruhelage wird mit 1,7 mm bemessen. Dieser Wert liegt über der altersabhängigen 3. Perzentile von 1,5 mm.



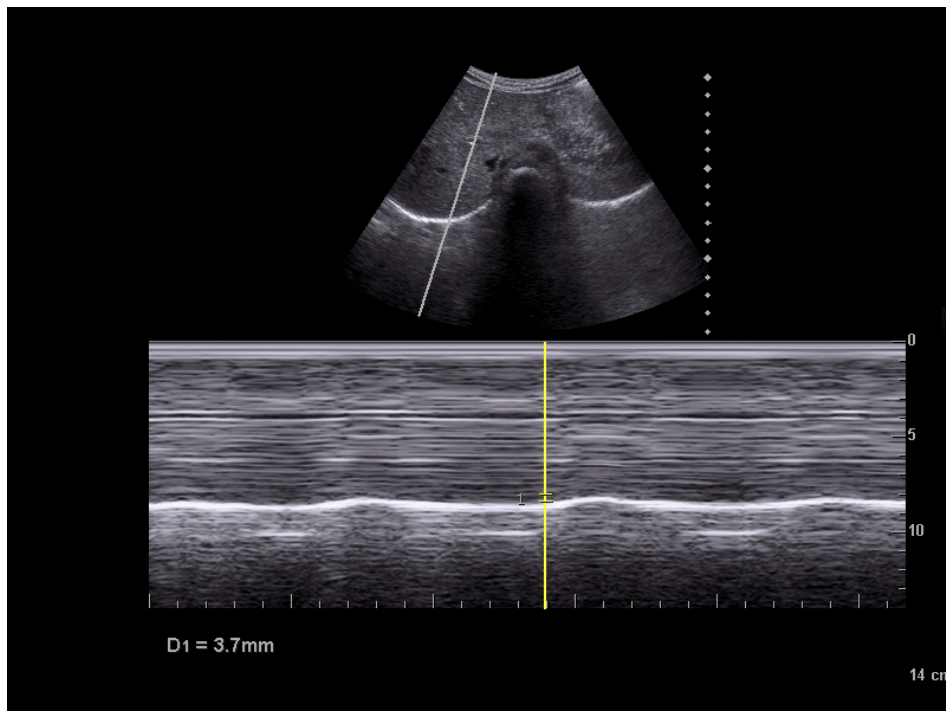
**Abbildung 44:** Sonographisches Bild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Inspiration bei einem 2 Monate alten weiblichen Säugling mit SMA-Typ 1 nach der 2. Nusinersen-Gabe. Die inspiratorische Zwerchfelldicke wird mit 2,4 mm bemessen und liegt damit über der altersabhängigen 3. Perzentile von 2 mm.

## Fallbeispiel 4: M. Pompe-Patient mit ausgeprägter Symptomatik

Die Abbildung 45 zeigt das Sonographiebild eines 1 9/12 Jahre alten Jungen mit M. Pompe vom infantilen Typ. Die Zwerchfellamplitude lag auf der rechten Seite bei normaler Atmung und bei tiefer Inspiration unterhalb der 3. Perzentile. Die Zwerchfelldicke war im Vergleich zu gesunden Kindern nicht vermindert.

Der Patient ist in der Neugeborenenperiode mit zunehmender Tachy-/Dyspnoe und AZ-Verschlechterung aufgefallen. In der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine muskuläre Hypotonie, eine Froschbeinstellung der Beine, geringe Spontanmotorik, verminderte Muskeleigenreflexe und eine Facies myopathica. In einer Echokardiographie war eine hypertrophe Kardiomyopathie ersichtlich. Bei klinischem Verdacht auf ein M. Pompe wurde er in das UKGM Gießen verlegt. Enzymatisch bestätigte sich der bereits geäußerte Verdacht bei nicht nachweisbarer GAA-Enzymaktivität. Molekulargenetisch zeigte sich eine homozygote Deletion des Exon 2 des GAA-Gens (CRIM negativ). Daraufhin wurde im 2. Lebensmonat eine zunächst 7-tägige Enzyersatztherapie mit Myozyme nach initialer Immunmodulation mit Rituximab und Methotrexat (MTX) begonnen. Zusätzlich erhielt er einmal im Monat intravenöse Immunglobuline. Die zu Beginn schwere Tachydyspnoe bei Herzinsuffizienz war unter der EET ab dem 3. Behandlungsmonat rückläufig. Ab dem 5. Behandlungsmonat kam es auch zu einer Verbesserung des Muskeltonus. Aufgrund einer Trinkschwäche wurde die Ernährung zum Teil über eine PEG-Sonde gegeben.

Zum Untersuchungszeitpunkt machte der Patient bereits kleine Fortschritte. Freies Sitzen war möglich und seit wenigen Tagen konnte er einzelne Schritte frei laufen. Die Sprachentwicklung verlief bei orofazialer Schwäche zögerlich. Insgesamt zeigte sich eine deutlich proximal betonte Muskelschwäche mit Kraftminderung auf maximale Kraftgrade von 7/10.



**Abbildung 45: Sonographiebild im M-Mode der Zwerchfellamplitude bei einem stark betroffenen Patient. Es ist bereits mit dem bloßen Auge zu erkennen, dass die Zwerchfellamplitude während der Ruheatmung sehr gering ausfällt. Gemessen wird die Zwerchfellamplitude mit 3,7 mm. Dieser Messwert liegt unterhalb der 3. Perzentile.**

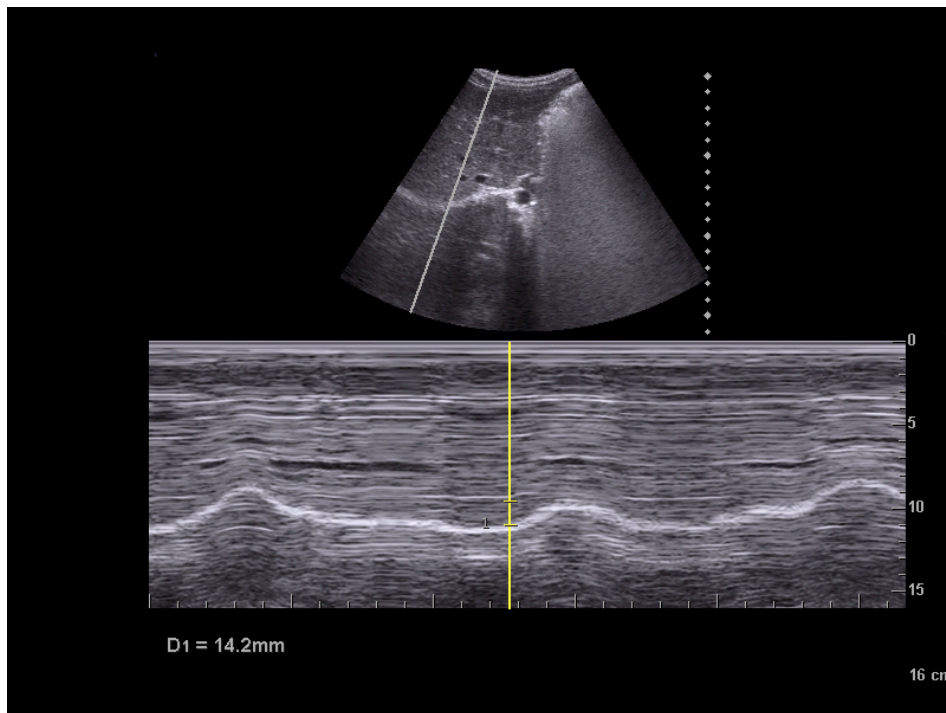
### Fallbeispiel 5: M. Pompe-Patient mit milder Symptomatik

Die Abbildung 46 zeigt das Sonographiebild eines Patienten mit M. Pompe vom infantilen Typ. Die Zwerchfellamplitude und die Zwerchfelldicke waren im Vergleich zu gesunden Kindern nicht vermindert.

Der Patient fiel zunächst durch eine fetale Bradykardie auf, die eine Notsectio bedingte. In den ersten Tagen zeigte sich eine Hyperexzitabilität, Myoklonien und ein graues Hautkolorit. Zunächst wurde von einer Neugeboreneninfektion ausgegangen und antibiotisch therapiert. In der körperlichen Untersuchung zeigten sich eine muskuläre Hypotonie, abgeschwächte Muskeleigenreflexe und grobe Gesichtszüge mit leicht heraushängender Zunge. Laborchemisch waren die Leberwerte und die CK erhöht und in einer anschließenden Echokardiographie zeigte sich eine hypertrophe Kardiomyopathie. Es ergab sich der klinische Verdacht auf einen M. Pompe. Dieser konnte enzymatisch bei erniedrigter GAA-Enzymaktivität gesichert werden.

Es erfolgte die Anbindung an das UKGM Gießen. Dort wurde ab dem 3. Lebensmonat eine zunächst wöchentliche Enzyersatztherapie mit Myozyme eingeleitet.

Zum Untersuchungszeitpunkt habe der Patient deutlich motorische Fortschritte gemacht. Es war ihm sogar möglich, einige Stufen Treppe zu steigen, auch wenn er dabei schnell ermüdete.



**Abbildung 46: Sonographiebild im M-Mode der Zwerchfellamplitude bei einem weniger stark betroffenen Patienten. Im Vergleich zu der vorherigen Abbildung ist die Zwerchfellamplitude deutlich größer. Gemessen wird eine Amplitude von 14,2 mm, welche damit über der 3. Perzentile liegt.**



# **6 Diskussion**

## **6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Zwerchfellfunktion anhand der sonographischen Parameter Zwerchfelldicke und Zwerchfellverschieblichkeit bei gesunden Kindern zu objektivieren. Zudem sollte untersucht werden, ob sich Kinder mit Spinaler Muskelatrophie oder M. Pompe bezüglich der oben genannten Parameter von gesunden Kindern unterscheiden lassen. Des Weiteren wurde die Reproduzierbarkeit der Messparameter untersucht. Es zeigte sich, dass die Zwerchfelldicke bei gesunden Kindern altersabhängig ist. Dabei lagen die Untersuchungsergebnisse für die Zwerchfelldicke bei Säuglingen über denen der älteren Kinder. Ab dem Schulkindalter nahm die Zwerchfelldicke mit dem Alter wieder leicht zu (Erläuterungen siehe Seite 68). Es bestand keine Geschlechtsabhängigkeit.

Im Vergleich von gesunden Kindern mit an SMA erkrankten Kindern ergaben sich in Atemruhelage und in Inspiration auf der rechten sowie der linken Seite signifikant niedrigere Messwerte bei den erkrankten Kindern. Bei der Unterteilung in Altersgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen SMA-Patienten und der Kontrollgruppe vor allem bei den jüngeren Altersgruppen der Säuglinge und Kleinkinder.

Bei M. Pompe ergaben sich nur bei der Messung auf der rechten Seite signifikante Unterschiede zu der gesunden Kontrollgruppe.

Bezüglich der Zwerchfellamplitude konnte ebenfalls eine Altersabhängigkeit nachgewiesen werden. Die Zwerchfellverschieblichkeit wies bei den älteren Kindern eine größere Verschieblichkeit im Vergleich zu den Säuglingen auf. Bei Kindern mit M. Pompe war die Zwerchfellverschieblichkeit signifikant geringer ausgeprägt als bei gesunden Kindern. Bei den SMA-Patienten zeigten sich im Vergleich zu den gesunden Kindern keine signifikanten Unterschiede.

## **6.2 Ergebnisdiskussion im Kontext anderer Studien**

Insgesamt gibt es derzeit noch sehr wenige Studien zur Zwerchfellsonographie bei Kindern. Eine Untersuchung ähnlich unserer Studie führten El-Halaby et al. im Jahr 2016 durch, sodass im Folgendem vorwiegend auf diese Studie Bezug genommen wird (El-Halaby et al., 2016).

Es liegen noch keine Normalwerte für die Zwerchfelldicke im Kindesalter vor. Wenige Daten gibt es auch zu Veränderungen der sonographischen Zwerchfellparameter bei spezifischen Erkrankungen. So liegen derzeit lediglich einzelne Studien zur Duchenne-Muskeldystrophie (De Bruin et al., 1997; Laviola et al., 2018) sowie zur Bronchiolitis (Buonsenso et al., 2019) vor. Die meisten vorhandenen Studien beschäftigen sich mit den Veränderungen nach Langzeitbeatmung (Dhochak and Lodha, 2020; Xue et al., 2019).

## **6.3 Zwerchfelldicke**

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bezüglich der Zwerchfelldicke keine signifikanten Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen bestehen, während die Zwerchfelldicke vom Alter abhängig zu sein scheint.

Dies zeigte auch die Studie von El-Halaby et al (2016). Die Zwerchfelldicke lag in dieser Studie im Mittel je nach Alter zwischen 3,4 mm und 6,3 mm auf der rechten und zwischen 3,5 mm und 6,3 mm auf der linken Seite. Im Unterschied zu unserer Studie wurden die Messungen dabei nur in Ruheatmung durchgeführt (El-Halaby et al., 2016).

Im Vergleich lagen unsere mittleren Messwerte in Atemruhelage zwischen 1,7 mm und 2,0 mm auf der rechten und zwischen 1,6 mm und 1,9 mm auf der linken Seite. Zusätzlich bestimmten wir die Werte auch end-inspiratorisch. Dabei ergab sich rechts eine Dicke im Median zwischen 2,2 mm und 2,7 mm und links Messwerte zwischen 2,2 mm und 2,5 mm. Im Vergleich zu den bereits bekannten Werten von El-Halaby et al. (2016) waren unsere Ergebnisse etwas niedriger und weisen eine geringere Streubreite auf.

In einer vergleichbaren Studie bei gesunden Erwachsenen lagen die Werte der Zwerchfelldicke im Mittel für Männer bei 1,9 mm und für Frauen bei 1,4 mm (Carrillo-Esper et al., 2016).

Ebenso wie in der vorliegenden Studie zeigte auch El-Halaby, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Zwerchfelldicke gibt (El-Halaby et al., 2016). Somit scheint es sinnvoll, Normalwerte für die verschiedenen Altersgruppen zu erstellen. In dieser Studie wurde dazu die 3. Perzentile der Kontrollgruppe als unterer Grenzwert verwendet. Eine Zwerchfelldicke von 1,4 mm in Atemruhelage kann für ein Schulkind somit noch im Normalbereich liegen. Dahingegen läge ein solcher Wert bei einem Säugling bereits unterhalb der unteren Normgrenze. Deshalb ist es wichtig, das jeweilige Kind mit der entsprechenden Altersgruppe zu vergleichen, um eine Aussage über eine zu geringe oder ausreichende Dicke des Zwerchfells treffen zu können.

Entgegen der Erwartung, dass die Zwerchfelldicke mit dem Alter zunimmt, konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Zwerchfelldicke bei Säuglingen größer ausfällt als bei älteren Kindern. Dieses Phänomen kann zum einen durch die besseren sonographischen Untersuchungsbedingungen bei geringer Eindringtiefe erklärt werden. Zum anderen weisen Säuglinge im Gegensatz zu älteren Menschen eine vermehrte Zwerchfellatmung auf (Speer et al., 2018). Das Zwerchfell ist somit trainierter und die Zwerchfelldicke kann möglicherweise größer ausfallen. Des Weiteren schloss die Gruppe der Säuglinge in dieser Studie die meisten Patienten ein. Die kleineren Werte bei den älteren Kindern könnten somit auch auf die zu geringe Stichprobengröße dieser Altersgruppen zurückzuführen sein. In der Studie von El-Halaby et al., die in jede Altersgruppe 100 Kinder eingeschlossen haben, wurden bei Säuglingen keine höheren Werte gemessen (El-Halaby et al., 2016). Da nur diese beiden Studien vorliegen, wäre es erforderlich, das Phänomen in einer nächsten Studie mit einer größeren Stichprobe und gleich vielen Probanden in den einzelnen Altersgruppen zu überprüfen.

## **6.4 Zwerchfellverschieblichkeit**

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bezüglich der Zwerchfellamplitude keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bestehen. Entsprechend den Erwartungen konnte eine Altersabhängigkeit mit signifikant größeren Werten bei älteren Kindern bestätigt werden.

Eine Altersabhängigkeit der Zwerchfellamplitude wurde auch schon in der Studie von El-Halaby et al. (2016) beschrieben. In dieser Studie wurde eine positive Korrelation zwischen der rechten Zwerchfellamplitude bei gesunden Kindern und Parametern wie Alter, Größe, Gewicht, Kopfumfang, Brustumfang und Körperoberfläche aufgezeigt. Für die rechte Zwerchfellverschieblichkeit wurden in Abhängigkeit des Gewichtes bereits Perzentilenkurven angefertigt (El-Halaby et al., 2016).

In der vorliegenden Studie betrug die mediane Zwerchfellamplitude während der Ruheatmung 14,8 mm auf der rechten und 12,8 mm auf der linken Seite. Bei der tiefen Inspiration betrug die Amplitude rechts 43,1 mm und links 35,3 mm.

Vergleichbare, jedoch etwas niedrigere Werte wurden auch von El-Halaby et al. aufgestellt. Dabei lag der Median während der Ruheatmung je nach Altersgruppe auf der rechten Seite zwischen 6,4 mm und 13,1 mm und auf der linken Seite zwischen 6,6 mm und 11,9 mm (El-Halaby et al., 2016).

In einer Studie bei erwachsenen Probanden fiel im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine Geschlechtsabhängigkeit auf (Boussuges et al., 2009). Boussuges et al. (2009) beobachteten, dass die Zwerchfellamplitude bei Männern größer ausfiel als bei Frauen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurde dabei jedoch im Stehen gemessen. Scarlata et al. (2018) führten Messungen im Liegen auf der rechten Seite durch und berichten vergleichbare Messwerte wie in unserer Studie.

Diesen Unterschied in der Geschlechtsabhängigkeit könnte dadurch erklärt werden, dass im Kindesalter noch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Zwerchfelldicke bestehen und sich diese erst im Erwachsenenalter ausprägen, wenn die Muskelmasse bei Männern zugenommen hat (Janssen et al., 2000).

## **6.5 Reproduzierbarkeit**

In dieser Studie wurde als Nebenziel die *Intraobserver*-Validität untersucht. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag dabei zwischen 0,86 und 0,92. Somit ergab sich für beide Untersuchungsseiten sowohl in Atemruhelage und in Inspiration eine hohe Korrelation bezüglich der *Intraobserver*-Validität.

In einer Studie bei Erwachsenen (Dhungana et al., 2017) lag der Korrelationskoeffizient für die *Intraobserver*-Validität bei 0,98 und damit etwas über dem der vorliegenden Studie. Außerdem wurde die *Interobserver*-Validität gemessen und lag bei 0,98 (Dhungana et al., 2017). Die etwas niedrigere Korrelation in der aktuellen Studie lässt sich am ehesten durch die schwierigeren Untersuchungsbedingungen bei Säuglingen und Kleinkindern erklären.

## **6.6 Veränderungen der Zwerchfellparameter bei Patienten mit SMA**

Nach derzeitigem Kenntnisstand existieren keine umfassenden Studien zu Veränderungen der sonographischen Parameter bei Kindern mit SMA im Vergleich zu Gesunden.

Es liegt eine einzige Studie vor, welche die Parameter von 32 SMA-Typ1-Patienten mit 5 Patienten mit anderen SMA-Typen und 7 Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungen vergleicht (Buonsenso et al., 2020). In dieser Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede der sonographischen Zwerchfellparameter zwischen dem SMA-Typ 1 und den anderen SMA-Typen. Jedoch konnte ein Unterschied zwischen den verschiedenen Untergruppen der SMA-Typ 1 entdeckt werden. So wies die Untergruppe 1.1 die geringsten und die Untergruppe 1.9 die besten Werte auf. Dabei bestanden die größten Veränderungen bei der end-inspiratorischen Zwerchfelldicke und der maximalen Zwerchfell-Amplitude (Buonsenso et al., 2020).

Neu ist in der vorliegenden Studie, dass erstmals die sonographischen Zwerchfellparameter von gesunden Kindern mit denen von SMA-Patienten verglichen

wurden. Im Vergleich zwischen den gesunden Kindern und den an SMA erkrankten Kindern in Atemruhelage und in Inspiration ergaben sich auf der rechten sowie der linken Seite signifikant kleinere Messwerte der Zwerchfelldicke bei den erkrankten Kindern. Bei der Unterteilung in Altersgruppen zeigten sich die signifikanten Unterschiede zwischen SMA-Patienten und der Kontrollgruppe vor allem bei den jüngeren Altersgruppen der Säuglinge und Kleinkinder. Da andere diagnostische Möglichkeiten wie die Lungenfunktionsmessung, insbesondere bei den Kleinkindern und Säuglingen, schlecht umzusetzen sind, war es ein Ziel dieser Arbeit, vorwiegend für diese Altersgruppe eine alternative Untersuchungsmethode zu etablieren. Die weniger großen Unterschiede bei älteren SMA-Patienten sind dafür von geringer Bedeutung, da in dieser Altersgruppe auch gut auf die Lungenfunktionsuntersuchung zurückgegriffen werden kann. Die fehlenden Unterschiede bei den älteren SMA Patienten könnten in der geringeren Stichprobenzahl bei den Jugendlichen begründet sein. Das Konfidenzintervall überschneidet sich durch seine große Breite bei den gesunden Kindern und den SMA-Patienten. Ob tatsächlich keine Unterschiede in dieser Altersgruppe bestehen, sollte in einer folgenden Studie mit größerer Anzahl Jugendlicher geprüft werden.

Zudem wurde erstmals gezeigt, dass die Zwerchfelldicke in 26% (rechts) bzw. 30% (links) der Patienten unter der 3. Perzentile der Kontrollgruppe lag. Die sonographische Zwerchfelldicke ist somit ein möglicher Parameter zur Detektion einer Zwerchfellschwäche bei SMA-Patienten. Dabei bieten sich gleichermaßen die Messung in Atemruhelage und in Inspiration an. Dass nicht alle Patienten mit SMA unter die 3. Perzentile fielen, kann darauf zurückzuführen sein, dass nicht alle Kinder deutlich respiratorisch betroffen waren und sich in unterschiedlichen Therapiestadien befanden. Wichtig ist, dass drei der fünf beatmeten Kinder mit der Zwerchfelldicke unter der 3. Perzentile lagen.

Der TF-Wert, der in vorherigen Studien zur Definition einer Zwerchfellparese herangezogen wurde, erwies sich hierbei als weniger nützlich. In anderen Studien wurde ein TF-Wert von kleiner gleich 20% als Zwerchfellparese festgelegt. In der vorliegenden Studie wurde dieser Wert von 26% der SMA-Patienten unterschritten. Zudem lagen 50% der Kinder mit M. Pompe bei rechtsseitiger Messung und 33% bei linksseitiger Messung unter diesem kritischen Wert. Jedoch wurde ein TF-Wert von 20% auch von gesunden Kindern zu 16% auf der rechten und zu 9% auf der linken Seite unterschritten. Wir kamen

somit zu dem Schluss, dass dieser Parameter bei Kindern nicht aussagekräftig zu sein scheint.

Im Vergleich der Zwerchfelldicke zwischen den Unterformen der SMA zeigten sich signifikant geringere Werte bei SMA-Typ 1 im Vergleich zur SMA Typ 2 bei der Messung in Atemruhelage auf der rechten Seite. Die Zwerchfelldicke bei SMA-Typ 3 war in dieser Studie entgegen der Erwartung nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den Kindern mit SMA Typ 1. Man würde davon ausgehen, dass bei der insgesamt milder verlaufenden SMA Typ 3 das Zwerchfell kräftiger ausgeprägt ist als bei Kindern mit SMA Typ 1. Eine mögliche Erklärung könnte darin gefunden werden, dass insgesamt nur 4 Kinder mit einer SMA Typ 3 teilgenommen haben, wohingegen 9 Kinder mit SMA Typ 1 eingeschlossen wurden. Zudem wurden, wie oben erläutert, bei Säuglingen insgesamt größere Zwerchfelldicken gemessen als bei älteren Kindern. Während die untersuchten Kinder mit SMA Typ 3 älter waren, waren viele der SMA-Typ 1 Patienten Säuglinge.

Bezüglich des Parameters Zwerchfellamplitude während der Ruheatmung wurden in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den SMA-Patienten und der Kontrollgruppe gefunden. Auch die Zwerchfellamplitude während der tiefen Inspiration unterschied sich bei SMA-Patienten nicht signifikant von der gesunder Kinder. Während der Ruheatmung lag die Zwerchfellamplitude nur bei einigen wenigen Patienten mit SMA unter der 3. Perzentile. Auch bei tiefer Inspiration lag die Amplitude bei den Patienten etwas häufiger unterhalb der unteren Normgrenze. Im Vergleich mit der bereits vorliegenden Perzentilenkurve von El-Halaby et al. lag der Messwert in keinem Fall unterhalb der 5. Perzentile.

Insgesamt scheint es bei Kindern mit SMA sinnvoller zu sein, die Zwerchfelldicke als Messparameter zur Diagnostik einer Zwerchfellschwäche einzusetzen, wohingegen die Zwerchfellamplitude weniger aussagekräftig zu sein scheint.

Kritisch ist anzumerken, dass die Messwerte bei den SMA-Patienten in den meisten Fällen nach dem Therapiebeginn erhoben wurden. Zum Untersuchungszeitpunkt war bei 98% der SMA-Patienten bereits eine Therapie mit Nusinersen begonnen worden. Nur bei dem 2 Monate alten Säugling mit SMA-Typ 1 erfolgte die Messung direkt im Anschluss an die Diagnosestellung vor der ersten Nusinersen-Gabe. Die Zwerchfelldicke fiel bei diesem Patient mit 1,15 mm auf der rechten Seite in Atemruhelage sehr gering aus. Eine

andere 2 Monate alte SMA-Typ-1 Patientin erhielt in dem gleichen Alter bereits 2 Nusinersen-Gaben. Die Zwerchfelldicke auf der rechten Seite in Atemruhelage betrug bei ihr 1,8 mm und war damit deutlich größer. Ob die Methode auch zur Erfassung eines Therapieansprechens geeignet ist, müssen weitere Studien zeigen. Es könnte lohnend sein, in einer folgenden Studie Kinder vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie mit Nusinersen zu untersuchen. Erneute sonographische Messungen im Verlauf der Therapie könnten weitere aufschlussreiche Daten erbringen. Ebenfalls könnte bei einer erneuten Untersuchung die Zwerchfelldicke mit anderen diagnostischen Verfahren wie der Spirometrie korreliert werden um weitere Vergleichswerte zur Einordnung dieser neuen diagnostischen Messmethode zu haben

## **6.7 Veränderungen der Zwerchfellparameter bei Patienten mit M. Pompe**

Studien zur Zwerchfellsonographie bei Kindern mit M. Pompe zum Vergleich existieren nach aktuellem Kenntnisstand nicht.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig gezeigt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der sonographisch gemessenen Zwerchfelldicke bei M. Pompe-Patienten und gesunden Kindern besteht. Die mediane Zwerchfelldicke der M. Pompe-Patienten lag unter der Zwerchfelldicke der Kontrollgruppe.

Zudem wurde erstmals gezeigt, dass die Zwerchfelldicke rechts in Atemruhelage und Inspiration in 33% der Fälle unter der 3. Perzentile der Kontrollgruppe lag.

Bezüglich der Zwerchfellamplitude während der Ruheatmung wurden in dieser Studie signifikante Unterschiede zwischen den M. Pompe-Patienten und der Kontrollgruppe auf der rechten Untersuchungsseite gefunden. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch für die Zwerchfellverschieblichkeit während der tiefen Inspiration. Auf der rechten Untersuchungsseite ergaben sich signifikant kleinere Werte bei den Pompe-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kindern. Auf der linken Seite wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Jedoch war die Stichprobenzahl für die linke Untersuchungsseite mit 17 Probanden bei den gesunden Kindern und 2 in der M. Pompe-Gruppe auch zu gering und damit nicht aussagekräftig.



Die signifikanten Unterschiede zwischen den Messparametern bei gesunden Kindern und M. Pompe-Patienten traten insgesamt nur bei der Messung auf der rechten Seite auf. Als Ursache können die schlechteren Schallbedingungen auf der linken Seite genannt werden, sodass die Messwerte weniger genau sind als die der linken Seite. Die schlechteren Schallbedingungen auf der linken Seite sind auf das kleinere Schallfenster der Milz und Luftüberlagerungen durch den Magen zurückzuführen. Insgesamt lässt sich sagen, dass für die Messung der Zwerchfellverschieblichkeit die rechte Untersuchungsseite herangezogen werden sollte.

Die Zwerchfellamplitude lag bei einem Drittel der M. Pompe-Patienten während der Ruheatmung unterhalb der 3. Perzentile. Bei Messung während der tiefen Inspiration wurde die entsprechende 3. Perzentile sogar bei 60% der Patienten unterschritten. Auch im Vergleich zu der bereits vorliegenden Perzentilenkurve von El-Halaby et al. (2016) zeigte sich, dass die 5. Perzentile bei einem Drittel der M. Pompe Patienten unterschritten wurde.

Daraus lässt sich ableiten, dass wie oben erläutert, bei der SMA bevorzugt auf die Zwerchfelldicke zurückgegriffen werden sollte. Bei Kindern mit M. Pompe sollte dahingegen auch die Zwerchfellverschieblichkeit, als ein möglicher Parameter zur Diagnostik einer Zwerchfellschwäche, herangezogen werden.

## **6.8 Stärken und Schwächen der Studie**

Als Qualitätsmerkmal dieser Studie kann der standardisierte Ablauf angesehen werden, da die Standardisierung die Fehleranfälligkeit für Störfaktoren durch variierende Untersuchungsbedingungen minimiert. Zudem wurden alle Messungen durch denselben Untersucher durchgeführt. Auch dies wirkt sich positiv auf die Messgenauigkeit der Untersuchung aus, da Messfehler aufgrund interpersoneller Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern ausgeschlossen werden können.

Limitierend ist zu nennen, dass die Stichprobenzahl der M. Pompe-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen deutlich kleiner ist. Dies ergibt sich aus der sehr niedrigen Inzidenz dieser seltenen Stoffwechselerkrankung. Kritisch ist weiterhin anzumerken, dass die Messwerte bei den SMA- und M. Pompe-Patienten durch die Therapie beeinflusst sein könnten (siehe 6.3). So war zum Untersuchungszeitpunkt bei einem Großteil der SMA-Patienten bereits eine Therapie mit Nusinersen begonnen. Ebenso bestand zum Untersuchungszeitpunkt bei allen M. Pompe Patienten eine regelmäßige Enzymsubstitution. Es ist anzunehmen, dass die Zwerchfellparameter durch die medikamentöse Therapie bereits günstig beeinflusst sind. Das bedeutet, dass die Zwerchfelldicke vor Therapiebeginn noch geringer ausfallen kann als es in dieser Studie gezeigt wurde.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die Zwerchfellsonographie eine einfache, standardisierbare und gut reproduzierbare Messmethode ist, um nicht-invasiv Störungen der Atemfunktion bei Säuglingen und Kleinkindern mit neuromuskulären Erkrankungen zu erfassen. Wichtige Vorteile liegen in den geringen Kosten der Untersuchung, dem geringen Zeit- und Materialaufwand sowie der flächendeckenden Verfügbarkeit in Kliniken. Zudem ist ein wichtiger Vorteil, dass die Untersuchung ohne radioaktive Strahlung auskommt, was besonders im Kindesalter wünschenswert ist. Außerdem ist für die Untersuchung keine unbedingte aktive Patientenmitarbeit notwendig. Dies ist besonders im Säuglingsalter ein wichtiger Vorteil. In dieser Gruppe kann nicht auf die, sonst häufig eingesetzte Spirometrie, welche eine Mitarbeit erfordert, zurückgegriffen werden. Somit ist die Zwerchfellsonographie bei Säuglingen und Kleinkindern eine gute Alternative und es ist zu hoffen, dass die Methode in Zukunft vor allem in dieser Altersgruppe mehr Anwendung findet.

In Zusammenschau der Untersuchungen erwies sich die Messung auf der rechten Seite insgesamt als aussagekräftiger. Zu empfehlen ist die Messung der Zwerchfelldicke in Atemruhelage und in Inspiration. Ergänzend sollte die Zwerchfellamplitude in Ruheatmung und, soweit es die Patientenmitarbeit ermöglicht, ergänzend auch in maximaler Inspiration gemessen werden. Ein Vergleich mit den Normalwerten erlaubt dann eine Einschätzung der respiratorischen Funktion.

Da diese Studie, wie bereits erwähnt, die erste Untersuchung ist, die sonographische Zwerchfellparameter von gesunden Kindern und Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen vergleicht, sind weitere Studien an größeren Patientenkollektiven und mit einer größeren Kontrollgruppe sowie Untersuchungen im Verlauf der Erkrankung erforderlich.

## **7.1 Zusammenfassung**

Das Ziel der Arbeit war zu untersuchen, ob eine objektive Beurteilung der Zwerchfellfunktion anhand sonographischer Parameter bei Säuglingen und Kleinkindern möglich ist und Normalwerte für einzelne Messparameter zu erstellen. Zudem wurde überprüft, ob bei Kindern mit SMA und M. Pompe Unterschiede dieser Parameter im Vergleich zu gesunden Kindern festzustellen sind. Eingeschlossen wurden Kinder von 0 bis 18 Jahren. Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren neuromuskuläre oder pulmonale Erkrankungen. Voraussetzung für die SMA und M. Pompe-Gruppe war die molekulargenetische Diagnosestellung. Es wurde mithilfe eines Ultraschallgerätes die Zwerchfelldicke im B-Mode im 9. bis 10. Interkostalraum zwischen der vorderen und mittleren Axillarlinie in Atemruhelage und in Inspiration gemessen. Daraus wurde ergänzend der TF-Wert berechnet. Zusätzlich wurde die Zwerchfellbeweglichkeit sonographisch im M-Mode subxyphoidal erhoben.

Es zeigte sich, dass die Zwerchfelldicke bei gesunden Kindern altersabhängig, jedoch nicht geschlechtsabhängig ist. Die Zwerchfelldicke lag bei Säuglingen über denen der älteren Kinder. Ab dem Schulkindalter nahm die Zwerchfelldicke mit dem Alter zu. Im Vergleich von gesunden Kindern mit an SMA erkrankten Kindern ergaben sich in Atemruhelage und in Inspiration auf der rechten sowie der linken Seite signifikant geringere Messwerte bei den erkrankten Kindern. Bei Patienten mit M. Pompe zeigten sich nur bei Messung auf der rechten Seite signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe. Bei der Unterteilung in Altersgruppen zeigten sich die signifikanten Unterschiede zwischen SMA-Patienten und der Kontrollgruppe vor allem bei den jüngeren Altersgruppen der Säuglinge und Kleinkinder. Als unterer Grenzwert wurde die 3. Perzentile der Kontrollgruppe festgelegt. Es zeigte sich, dass die sonographische Zwerchfelldicke bei Kindern mit SMA in Atemruhelage in 25,9% (rechts) bzw. 29,6% (links) unter der 3. Perzentile lag. Der TF-Wert erwies sich im Gegensatz zu den anderen genannten Parametern bei Kindern als weniger aussagekräftig.

Die Zwerchfellverschieblichkeit nahm mit dem Alter zu. Bei Kindern mit M. Pompe lag die Zwerchfellamplitude auf der rechten Seite während der Ruheatmung und tiefer Inspiration im Median signifikant unter dem bei gesunden Kindern. Im Vergleich von gesunden Kindern mit an SMA erkrankten Patienten ergaben sich bezüglich der Zwerchfellverschieblichkeit keine signifikanten Unterschiede.

## **7.2 Summary**

Background: So far there has been no standardized examination of the respiratory function in infants and young children in clinical practice. Ultrasound examinations of the diaphragm have not yet been used much in childhood. In addition, there are hardly any studies dealing with the diaphragm parameters in children with neuromuscular diseases. The aim of this study was to establish baseline values for the sonographic diaphragm parameters. The second step was to compare the normal values with the measured values of children with Pompe disease and SMA. Methods: The thickness of the diaphragm was measured via ultrasound in B-mode in the 9th to 10th intercostal space between the anterior and middle axillary line during quiet breathing and in inspiration. The thickening fraction value was calculated. In addition, the mobility of the diaphragm was measured in M-mode from a subxyphoidal view. We collected data from 100 healthy children, 45 patients with SMA and 13 patients with Pompe disease. Results: In healthy infants diaphragm thickness was found to be age-dependent, but not gender-dependent. Diaphragm thickness was greater in younger infants than in older children. From school age on, the thickness of the diaphragm increased with age. A comparison of healthy children and children suffering from SMA showed significantly lower values in the affected children during quiet breathing and in inspiration on the right and left side. In patients with Pompe disease, significant differences to the healthy control group were only found when measuring on the right side. When subdivided into age groups, the significant differences between SMA patients and the control group were evident in the younger age groups of infants and small children. The 3rd percentile of the control group was set as the lower limit. It was shown that the sonographic diaphragm thickness in children with SMA during quiet breathing was below the 3rd percentile in 25.9% (right) and 29.6% (left). In contrast to the other parameters mentioned, the TF value proved to be less meaningful in children.

Diaphragm mobility increased with age. In children with Pompe disease, the median diaphragm amplitude on the right side during quiet breathing and deep inspiration was significantly lower than in healthy children. A comparison of healthy children with patients suffering from SMA did not reveal any significant differences in terms of diaphragm mobility.

# **8 **Abbildungsverzeichnis****

<i>Abbildung 1: Das Bild A zeigt die Positionierung des Schallkopfes für die interkostale Sicht mit Positionierung im 9. Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie (eigene Abbildung).....</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 2: Das Bild A zeigt die Positionierung des Schallkopfes für die subxiphoidale Ansicht (eigene Abbildung).....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 3: Genetische Grundlage der SMA. Modifiziert nach Kolb/Kissel 2015.....</i>	<i>11</i>
<i>Abbildung 4: Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen, aus dem Englischen übersetzt und modifiziert nach Simonds, 2002.....</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 5: Messung der Zwerchfelldicke im B-Mode in Atemruhelage und in Inspiration.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 6: Untersuchung der Zwerchfellamplitude im M-Mode während der Ruheatmung.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 7: Altersverteilung der gesunden Kontrollgruppe.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 8: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Atemruhelage rechts.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 9: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Inspiration rechts.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 10: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Atemruhelage links.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 11: Korrelation der Zwerchfelldicke an zwei verschiedenen Untersuchungstagen in Inspiration links.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 12: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der linken Seite in Atemruhelage bei einem gesunden 1 Jahr altem Mädchen.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 13: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der linken Seite in Inspiration bei einem gesunden 1 Jahr altem Mädchen.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 14: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Abhängigkeit des Geschlechts.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 15: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts bei gesunden Kindern.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 16: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration rechts bei gesunden Kindern.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 17: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage links bei gesunden Kindern.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 18: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration links bei gesunden Kindern.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 19: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe.....</i>	<i>43</i>

<i>Abbildung 20: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration rechts bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 21: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage links bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 22: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Inspiration links bei 100 Gesunden sowie bei 27 Patienten mit SMA und 6 Patienten mit M. Pompe.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 23: Vergleich der Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts – Kontrollgruppe und SMA.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 24: Vergleich der Zwerchfelldicke in Inspiration rechts – Kontrollgruppe und SMA.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 25: Vergleich der Zwerchfelldicke in Atemruhelage links – Kontrollgruppe und SMA.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 26: Vergleich der Zwerchfelldicke in Inspiration links – Kontrollgruppe und SMA.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 27: Zwerchfelldicke in Atemruhelage bei einem gesunden 16 Monate altem Kind und dazu im Vergleich bei einem 16 Monate altem SMA Typ 1 Patient. ....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 28: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfelldicke in Atemruhelage rechts bei 9 Kindern mit SMA Typ 1 sowie 14 Kindern mit SMA Typ 2 und bei 4 Kindern mit SMA Typ 3.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 29: Zwerchfellverschieblichkeit rechts bei gesunder Kontrollgruppe nach Alter.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 30: Zwerchfellverschieblichkeit links bei gesunder Kontrollgruppe nach Alter.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 31: Zwerchfellverschieblichkeit rechts bei gesunden Kindern in Abhängigkeit der Altersgruppen.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 32: Zwerchfellverschieblichkeit links bei gesunden Kindern in Abhängigkeit der Altersgruppe.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 33: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der rechten Seite im M-Mode während der Ruheatmung bei einem gesunden 11 Jahre alten Mädchen.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 34: Ultraschallbild des Zwerchfells auf der rechten Seite im M-Mode während der tiefen Inspiration bei einem gesunden 11 Jahre alten Mädchen.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 35: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfellverschieblichkeit rechts während der Ruheatmung bei 96 gesunden Kindern, 25 Kindern mit SMA und 6 Kindern mit M. Pompe.....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 36: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfellverschieblichkeit links während der Ruheatmung bei 66 gesunden Kindern, 12 Kindern mit SMA und 4 Kindern mit M. Pompe.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 37: Boxplot mit Darstellung von Median, IQR, sowie 3. und 97. Perzentile für die Zwerchfellverschieblichkeit rechts während der tiefen Inspiration bei 52 gesunden Kindern, 12 Kindern mit SMA und 5 Kindern mit M. Pompe.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 38: Zwerchfellamplitude im M-Mode rechts bei einem gesunden 8 Jahre alten Kind und im Vergleich dazu bei einem 8 Jahre alten M. Pompe-Patient. ....</i>	<i>58</i>

<i>Abbildung 39: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Atemruhelage bei einem 8-jährigen Jungen mit SMA-Typ 1. ....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 40: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Inspiration bei einem 8-jährigen Jungen mit SMA-Typ 1. ....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 41: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Atemruhelage bei einem 2 Monate alten männlichen Säugling mit SMA-Typ 1 vor der ersten Nusinersen-Gabe. ....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 42: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Inspiration bei einem 2 Monate alten männlichen Säugling mit SMA-Typ 1 vor der ersten Nusinersen-Gabe. ....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 43: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Atemruhelage bei einem 2 Monate alten weiblichen Säugling mit SMA-Typ 1 nach der 2. Nusinersen-Gabe. ....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 44: Sonographiebild des Zwerchfells auf der rechten Seite in Inspiration bei einem 2 Monate alten weiblichen Säugling mit SMA-Typ 1 nach der 2. Nusinersen-Gabe. ....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 45: Sonographiebild im M-Mode der Zwerchfellamplitude bei einem stark betroffenen Patient. ....</i>	<i>66</i>
<i>Abbildung 46: Sonographiebild im M-Mode der Zwerchfellamplitude bei einem weniger stark betroffenen Patienten. ....</i>	<i>67</i>



## **9 Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Einteilung der SMA. Modifiziert nach Bharucha-Goebel/Kaufmann (2017).....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 2: Ursachen einer bilateralen Zwerchfellparese. Übersetzt u. modifiziert nach Gibson, 1989 ..</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 3: Einteilung in Altersgruppen .....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 4: Soziodemographische Daten von Patienten- und Kontrollgruppe.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 5: Zwerchfelldicke (in mm) der Kontrollgruppe.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 6: Ergebnisse der sonographischen Zwerchfelldicke (in mm) bei gesunden Kindern in Abhängigkeit vom Geschlecht.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 7: Zwerchfelldicke (in mm) in Abhängigkeit der Altersgruppen.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 8: 3. und 97. Perzentile der Zwerchfelldicke (in mm) über alle Altersgruppen .....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 9: 3. Perzentile der Zwerchfelldicke (in mm) in Abhängigkeit der Altersgruppen.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 10: Zwerchfelldicke (in mm) bei Kindern mit SMA.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 11: Zwerchfelldicke (in mm) bei Kindern mit M. Pompe.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 12: Patienten mit SMA oder M. Pompe unter der 3. Perzentile der Zwerchfelldicke.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 13: Patienten mit SMA unter der 3. Perzentile der Zwerchfelldicke in Abhängigkeit der Altersgruppe .....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 14: Anzahl der Kinder, die einen TF-Wert kleiner gleich 20% aufweisen.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 15: Vergleich der Zwerchfelldicke in Abhängigkeit des SMA-Typ.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 16: sonographische Zwerchfellamplitude [mm] in Ruheatmung und bei tiefer Inspiration .....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 17: Vergleich der Zwerchfellverschieblichkeit in Abhängigkeit des Geschlechts.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 18: Zwerchfellamplitude [mm] nach Altersgruppen .....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 19: 3. und 97. Perzentile der Zwerchfellverschieblichkeit.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 20: 3. Perzentile der Zwerchfellverschieblichkeit in Abhängigkeit der Altersgruppe.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 21: Patienten mit SMA unter der 3. bzw. 5. Perzentile der Zwerchfellamplitude .....</i>	<i>58</i>

## **10 Literaturverzeichnis**

- Ausems, M., Verbiest, J., Hermans, M.M.P., Kroos, M.A., Beemer, F.A., Wokke, J.H.J., Sandkuijl, L.A., Reuser, A.J.J., Ploeg, A. van der, 1999. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur. J. Hum. Genet.* 7, 713–716. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200367>
- Bersanini, C., Khirani, S., Ramirez, A., Lofaso, F., Aubertin, G., Beydon, N., Mayer, M., Maincent, K., Boulé, M., Fauroux, B., 2012. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur. Respir. J.* 39, 1206–1212. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087511>
- Beydon, N., Davis, S.D., Lombardi, E., Allen, J.L., Arets, H.G.M., Aurora, P., Bisgaard, H., Davis, G.M., Ducharme, F.M., Eigen, H., Gappa, M., Gaultier, C., Gustafsson, P.M., Hall, G.L., Hantos, Z., Healy, M.J.R., Jones, M.H., Klug, B., Lødrup Carlsen, K.C., McKenzie, S.A., Marchal, F., Mayer, O.H., Merkus, P.J.F.M., Morris, M.G., Oostveen, E., Pillow, J.J., Seddon, P.C., Silverman, M., Sly, P.D., Stocks, J., Tepper, R.S., Vilozni, D., Wilson, N.M., American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing, 2007. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 1304–1345. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
- Bharucha-Goebel, D., Kaufmann, P., 2017. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy 17, 91. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0798-y>
- Boon, A.J., Harper, C.J., Ghahfarokhi, L.S., Strommen, J.A., Watson, J.C., Sorenson, E.J., 2013. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve* 47, 884–889. <https://doi.org/10.1002/mus.23702>
- Boussuges, A., Gole, Y., Blanc, P., 2009. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest* 135, 391–400. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
- Buonsenso, D., Berti, B., Palermo, C., Leone, D., Ferrantini, G., Sanctis, R.D., Onesimo, R., Curatola, A., Fanelli, L., Forcina, N., Norcia, G., Carnicella, S., Lucibello, S., Mercuri, E., Pane, M., 2020. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in type 1 spinal muscular atrophy. *Pediatr. Pulmonol.* 55, 1781–1788. <https://doi.org/10.1002/ppul.24814>
- Buonsenso, D., Musolino, A.M., Gatto, A., Lazzareschi, I., Curatola, A., Valentini, P., 2019. Lung ultrasound in infants with bronchiolitis. *BMC Pulm. Med.* 19, 159. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0925-4>
- Carrié, C., Bonnardel, E., Vally, R., Revel, P., Marthan, R., Biais, M., 2016. Vital Capacity Impairment due to Neuromuscular Disease and its Correlation with Diaphragmatic Ultrasound: A Preliminary Study. *Ultrasound Med. Biol.* 42, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.020>
- Carrillo-Esper, R., Pérez-Calatayud, Á.A., Arch-Tirado, E., Díaz-Carrillo, M.A., Garrido-Aguirre, E., Tapia-Velazco, R., Peña-Pérez, C.A., Monteros, I.E. los, Meza-Márquez, J.M., Flores-Rivera, O.I., Zepeda-Mendoza, A.D., Torre-León, T. de la,

2016. Standardization of Sonographic Diaphragm Thickness Evaluations in Healthy Volunteers. *Respir. Care* 61, 920–924. <https://doi.org/10.4187/respcare.03999>
- Chen, M., Zhang, L., Quan, S., 2017. Enzyme replacement therapy for infantile - onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011539.pub2>
- Cohen, E., Mier, A., Heywood, P., Murphy, K., Boulton, J., Guz, A., 1994. Excursion-volume relation of the right hemidiaphragm measured by ultrasonography and respiratory airflow measurements. *Thorax* 49, 885–889.
- Cohn, D., Benditt, J.O., Eveloff, S., McCool, F.D., 1997. Diaphragm thickening during inspiration. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 83, 291–296. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.1.291>
- De Bruin, P.F., Ueki, J., Bush, A., Khan, Y., Watson, A., Pride, N.B., 1997. Diaphragm thickness and inspiratory strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 52, 472–475. <https://doi.org/10.1136/thx.52.5.472>
- de Bruin, P.F., Ueki, J., Watson, A., Pride, N.B., 1997. Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *Eur. Respir. J.* 10, 59–64. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10010059>
- Dhochak, N., Lodha, R., 2020. Diaphragm and Lung Ultrasound: A Bedside Tool to Hasten Weaning Off from Ventilation. *Indian J. Pediatr.* 87, 409–410. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03268-1>
- Dhungana, A., Khilnani, G., Hadda, V., Guleria, R., 2017. Reproducibility of diaphragm thickness measurements by ultrasonography in patients on mechanical ventilation. *World J. Crit. Care Med.* 6, 185–189. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v6.i4.185>
- Downey, R., 2011. Anatomy of the normal diaphragm. *Thorac. Surg. Clin.* 21, 273–279, ix. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2011.01.001>
- Dres, M., Goligher, E.C., Heunks, L.M.A., Brochard, L.J., 2017. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med.* 43, 1441–1452. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4928-4>
- Eber, E., 2019. Diagnostik bei Lungenerkrankungen von Kindern und Jugendlichen, in: Hoffmann, G.F., Lentze, M.J., Spranger, J., Zepp, F., Berner, R. (Eds.), *Pädiatrie, Springer Reference Medizin*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1–10. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-54671-6\\_177-2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-54671-6_177-2)
- El-Halaby, H., Abdel-Hady, H., Alsawah, G., Abdelrahman, A., El-Tahan, H., 2016. Sonographic Evaluation of Diaphragmatic Excursion and Thickness in Healthy Infants and Children. *J. Ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med.* 35, 167–175. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.01082>
- Fantini, R., Mandrioli, J., Zona, S., Antenora, F., Iattoni, A., Monelli, M., Fini, N., Tonelli, R., Clini, E., Marchioni, A., 2016. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirol. Carlton Vic* 21, 932–938. <https://doi.org/10.1111/resp.12759>
- Fantini, R., Tonelli, R., Castaniere, I., Tabbi, L., Pellegrino, M.R., Cerri, S., Livrieri, F., Giaroni, F., Monelli, M., Ruggieri, V., Fini, N., Mandrioli, J., Clini, E., Marchioni, A., 2019. Serial ultrasound assessment of diaphragmatic function and clinical

- outcome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm. Med.* 19, 160. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0924-5>
- Farrar, M.A., Kiernan, M.C., 2015. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics* 12, 290–302. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0314-x>
- Farrar, M.A., Park, S.B., Vucic, S., Carey, K.A., Turner, B.J., Gillingwater, T.H., Swoboda, K.J., Kiernan, M.C., 2017. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 81, 355–368. <https://doi.org/10.1002/ana.24864>
- Fauroux, B., Khirani, S., 2014. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirol. Carlton Vic* 19, 782–791. <https://doi.org/10.1111/resp.12330>
- Fayssoil, A., Behin, A., Oagna, A., Mompoin, D., Amthor, H., Clair, B., Laforet, P., Mansart, A., Prigent, H., Orlikowski, D., Stojkovic, T., Vinit, S., Carlier, R., Eymard, B., Lofaso, F., Annane, D., 2018. Diaphragm: Pathophysiology and Ultrasound Imaging in Neuromuscular Disorders. *J. Neuromuscul. Dis.* 5, 1–10. <https://doi.org/10.3233/JND-170276>
- Finkel, R.S., Mercuri, E., Meyer, O.H., Simonds, A.K., Schroth, M.K., Graham, R.J., Kirschner, J., Iannaccone, S.T., Crawford, T.O., Woods, S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E.S., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R.H., Qian, Y., Sejersen, T., SMA Care group, 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul. Disord. NMD* 28, 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
- Fuller, D.D., ElMallah, M.K., Smith, B.K., Corti, M., Lawson, L.A., Falk, D.J., Byrne, B.J., 2013. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 189, 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.06.007>
- Gappa, M., Ranganathan, S.C., Stocks, J., 2001. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: Lessons from the past and future directions. *Pediatr. Pulmonol.* 32, 228–245. <https://doi.org/10.1002/ppul.1113>
- Gibson, G.J., 1989. Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax* 44, 960–970. <https://doi.org/10.1136/thx.44.11.960>
- Godfrey, S., Bar - Yishay, E., Avital, A., Springer, C., 2003. What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease? *Pediatr. Pulmonol.* 36, 1–9. <https://doi.org/10.1002/ppul.10282>
- Gottesman, E., McCool, F.D., 1997. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155, 1570–1574. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154859>
- Haber, K., Asher, M., Freimanis, A.K., 1975. Echographic evaluation of diaphragmatic motion in intra-abdominal diseases. *Radiology* 114, 141–144. <https://doi.org/10.1148/114.1.141>
- Hagemans, M.L.C., Winkel, L.P.F., Hop, W.C.J., Reuser, A.J.J., Van Doorn, P.A., Van der Ploeg, A.T., 2005. Disease severity in children and adults with Pompe disease

- related to age and disease duration. *Neurology* 64, 2139–2141. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000165979.46537.56>
- Hahn, A., 2008. Nicht-invasive Erfassung der Atemmuskelfunktion bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen und cystischer Fibrose mittels Mundverschlussdruckmessung.
- Hers, H.G., 1963.  $\alpha$ -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem. J.* 86, 11–16.
- Hiwatani, Y., Sakata, M., Miwa, H., 2013. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: clinical significance in assessment of respiratory functions. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14, 127–131. <https://doi.org/10.3109/17482968.2012.729595>
- Hoffmann, G.F., 2019. Metabolische Erkrankungen. *Pädiatrie* 41–73. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-57295-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-57295-5_3)
- Houston, J.G., Fleet, M., Cowan, M.D., McMillan, N.C., 1995. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin. Radiol.* 50, 95–98. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(05\)82987-3](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(05)82987-3)
- Hout, J.M.P.V. den, Kamphoven, J.H.J., Winkel, L.P.F., Arts, W.F.M., Klerk, J.B.C.D., Loonen, M.C.B., Vulto, A.G., Cromme-Dijkhuis, A., Weisglas-Kuperus, N., Hop, W., Hirtum, H.V., Diggelen, O.P.V., Boer, M., Kroos, M.A., Doorn, P.A.V., Voort, E.V. der, Sibbles, B., Corven, E.J.J.M.V., Brakenhoff, J.P.J., Hove, J.V., Smeitink, J.A.M., Jong, G. de, Reuser, A.J.J., Ploeg, A.T.V. der, 2004. Long-Term Intravenous Treatment of Pompe Disease With Recombinant Human  $\alpha$ -Glucosidase From Milk. *Pediatrics* 113, e448–e457. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e448>
- Hout, H.M.P. van den, Hop, W., Diggelen, O.P. van, Smeitink, J.A.M., Smit, G.P.A., Poll-The, B.-T.T., Bakker, H.D., Loonen, M.C.B., Klerk, J.B.C. de, Reuser, A.J.J., Ploeg, A.T. van der, 2003. The Natural Course of Infantile Pompe's Disease: 20 Original Cases Compared With 133 Cases From the Literature. *Pediatrics* 112, 332–340. <https://doi.org/10.1542/peds.112.2.332>
- Hull, J., Aniapravan, R., Chan, E., Chatwin, M., Forton, J., Gallagher, J., Gibson, N., Gordon, J., Hughes, I., McCulloch, R., Russell, R.R., Simonds, A., 2012. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 67, i1–i40. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201964>
- Janssen, I., Heymsfield, S.B., Wang, Z.M., Ross, R., 2000. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 89, 81–88. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.81>
- Kabitz, H.-J., Walterspacher, S., Mellies, U., Criée, C.P., Windisch, W., 2014. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der Atemmuskelfunktion. *Pneumologie* 68, 307–314. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365283>
- Khatwa, U.A., Dy, F.J., 2015. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases. *Indian J. Pediatr.* 82, 841–851. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1814-3>

- Kishnani, P.S., Beckemeyer, A.A., 2014. New therapeutic approaches for Pompe disease: enzyme replacement therapy and beyond. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* PER 12 Suppl 1, 114–124.
- Kishnani, P.S., Corzo, D., Leslie, N.D., Gruskin, D., van der Ploeg, A., Clancy, J.P., Parini, R., Morin, G., Beck, M., Bauer, M.S., Jokic, M., Tsai, C.-E., Tsai, B.W.H., Morgan, C., O'Meara, T., Richards, S., Tsao, E.C., Mandel, H., 2009. Early Treatment with Alglucosidase Alfa Prolongs Long Term Survival of Infants with Pompe Disease. *Pediatr. Res.* 66, 329–335. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b24e94>
- Kishnani, P.S., Hwu, W.-L., Mandel, H., Nicolino, M., Yong, F., Corzo, D., 2006a. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J. Pediatr.* 148, 671–676.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033>
- Kishnani, P.S., Steiner, R.D., Bali, D., Berger, K., Byrne, B.J., Case, L., Crowley, J.F., Downs, S., Howell, R.R., Kravitz, R.M., Mackey, J., Marsden, D., Martins, A.M., Millington, D.S., Nicolino, M., O'Grady, G., Patterson, M.C., Rapoport, D.M., Slonim, A., Spencer, C.T., Tiffit, C.J., Watson, M.S., 2006b. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet. Med.* 8, 267–288. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3>
- Klinge, L., Straub, V., Neudorf, U., Schaper, J., Bosbach, T., Görlinger, K., Wallot, M., Richards, S., Voit, T., 2005. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul. Disord.* 15, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.10.009>
- Kocjan, J., Adamek, M., Gzik-Zroska, B., Czyżewski, D., Rydel, M., 2017. Network of breathing. Multifunctional role of the diaphragm: a review. *Adv. Respir. Med.* 85, 224–232. <https://doi.org/10.5603/ARM.2017.0037>
- Kolb, S.J., Kissel, J.T., 2015. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol. Clin.* 33, 831–846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Laghi, F., Tobin, M.J., 2003. Disorders of the Respiratory Muscles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 10–48. <https://doi.org/10.1164/rccm.2206020>
- Laviola, M., Priori, R., D'Angelo, M.G., Aliverti, A., 2018. Assessment of diaphragmatic thickness by ultrasonography in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients. *PloS One* 13, e0200582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200582>
- Marchal, F., Loos, N., Schweitzer, C., Gauthier, R., 2000. Several aspects of respiratory function testing in children. *Rev. Mal. Respir.* 17, 67–75.
- McCool, F.D., Tzelepis, G.E., 2012. Dysfunction of the Diaphragm [WWW Document]. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1007236>. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1007236>
- Mellies, U., Dohna-Schwake, C., Stehling, F., Voit, T., 2004. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul. Disord.* 14, 797–803. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.09.004>

- Moxham, J., n.d. Tests of respiratory muscle strength - UpToDate [WWW Document]. UpToDate. URL <https://www.uptodate.com/contents/tests-of-respiratory-muscle-strength> (accessed 1.17.21).
- Panitch, H.B., 2009. The Pathophysiology of Respiratory Impairment in Pediatric Neuromuscular Diseases. *Pediatrics* 123, S215–S218. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2952C>
- Pascual, S.I.P., 2009. Phenotype variations in early onset Pompe disease: diagnosis and treatment results with Myozyme. *Adv. Exp. Med. Biol.* 652, 39–46. [https://doi.org/10.1007/978-90-481-2813-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-90-481-2813-6_4)
- Paulin, E., Yamaguti, W.P.S., Chammas, M.C., Shibao, S., Stelmach, R., Cukier, A., Carvalho, C.R.F., 2007. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir. Med.* 101, 2113–2118. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.024>
- Perrin, C., Unterborn, J.N., Ambrosio, C.D., Hill, N.S., 2004. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve* 29, 5–27. <https://doi.org/10.1002/mus.10487>
- Pinet, C., Cassart, M., Scillia, P., Lamotte, M., Knoop, C., Casimir, G., Mélot, C., Estenne, M., 2003. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 989–994. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-398OC>
- Ross, L.F., Kwon, J.M., 2019. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *NeoReviews* 20, e437–e451. <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e437>
- Roussos, C., Macklem, P.T., 1982. The respiratory muscles. *N. Engl. J. Med.* 307, 786–797. <https://doi.org/10.1056/NEJM198209233071304>
- Russman, B.S., 2007. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J. Child Neurol.* 22, 946–951. <https://doi.org/10.1177/0883073807305673>
- Santana, P.V., Cardenas, L.Z., Albuquerque, A.L.P. de, Carvalho, C.R.R. de, Caruso, P., Santana, P.V., Cardenas, L.Z., Albuquerque, A.L.P. de, Carvalho, C.R.R. de, Caruso, P., 2020. Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J. Bras. Pneumol.* 46. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200064>
- Sarwal, A., Walker, F.O., Cartwright, M.S., 2013. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve* 47, 319–329. <https://doi.org/10.1002/mus.23671>
- Sferrazza Papa, G.F., Pellegrino, G.M., Di Marco, F., Imeri, G., Brochard, L., Goligher, E., Centanni, S., 2016. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice. *Respiration* 91, 403–411. <https://doi.org/10.1159/000446518>
- Simonds, A.K., 2002. Respiratory Complications of the Muscular Dystrophies. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 23, 231–238. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33031>
- Singh, R.N., Ottesen, E.W., Singh, N.N., 2020. The First Orally Deliverable Small Molecule for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Neurosci. Insights* 15. <https://doi.org/10.1177/2633105520973985>

- Speer, C.P., Gahr, M., Dötsch, J., 2018. Pädiatrie, 5., vollst. üb. Aufl. 2019 Edition. ed. Springer, Berlin.
- Spiesshoefer, J., Herkenrath, S., Henke, C., Langenbruch, L., Schneppe, M., Randerath, W., Young, P., Brix, T., Boentert, M., 2020. Evaluation of Respiratory Muscle Strength and Diaphragm Ultrasound: Normative Values, Theoretical Considerations, and Practical Recommendations. *Respiration* 99, 369–381. <https://doi.org/10.1159/000506016>
- Stevens, D., Claborn, M.K., Gildon, B.L., Kessler, T.L., Walker, C., 2020. Onasemnogene Apeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann. Pharmacother.* 54, 1001–1009. <https://doi.org/10.1177/1060028020914274>
- Sugarman, E.A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V.R., Zhou, Z., Rohlf, E.M., Flynn, K., Hendrickson, B.C., Scholl, T., Sirko-Osadsa, D.A., Allitto, B.A., 2012. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 20, 27–32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>
- Tabachnik, E., Muller, N.L., Bryan, A.C., Levison, H., 1981. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J. Appl. Physiol.* 51, 557–564. <https://doi.org/10.1152/jappl.1981.51.3.557>
- Ueki, J., De Bruin, P.F., Pride, N.B., 1995. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* 50, 1157–1161. <https://doi.org/10.1136/thx.50.11.1157>
- Umaphysivam, K., Hopwood, J.J., Meikle, P.J., 2001. Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin. Chem.* 47, 1378–1383.
- van der Ploeg, A.T., Reuser, A.J., 2008. Pompe's disease. *The Lancet* 372, 1342–1353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X)
- Vogt, B., Falkenberg, C., Weiler, N., Frerichs, I., 2014. Pulmonary function testing in children and infants. *Physiol. Meas.* 35, R59–R90. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/3/R59>
- Wang, C.H., Finkel, R.S., Bertini, E.S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T.O., Trela, A., 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child Neurol.* 22, 1027–1049. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>
- Wen, Q., Ma, J., Pang, X., Huang, S., Zhang, J., Wang, J., Chang, X., Guo, J., Zhang, W., 2021. Diaphragm ultrasound in the diagnosis of respiratory dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 177, 639–646. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.07.020>
- Wood, K.L., 2017. Funktionstestung der Atemmuskulatur - Lungenkrankheiten [WWW Document]. MSD Man. Profi-Ausg. URL <https://www.msmanuals.com/de/profi/lungenkrankheiten/lungenfunktionspr%C3%BCfung-pft/funktionstestung-der-atemmuskulatur> (accessed 1.17.21).
- Xue, Y., Zhang, Z., Sheng, C.-Q., Li, Y.-M., Jia, F.-Y., 2019. The predictive value of diaphragm ultrasound for weaning outcomes in critically ill children. *BMC Pulm. Med.* 19, 270. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1034-0>



# **11 Anhang**

## **11.1 Einwilligungserklärung**

**Erfassung der Zwerchfellfunktion mittels Sonographie bei Kindern mit  
infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe und Spinaler Muskelatrophie**

**für die Patienten-Information und -Einwilligung  
zur Durchführung einer klinischen Studie  
mit minderjährigen nicht einwilligungsfähigen Patienten<sup>1</sup>**

---

**Prüfstelle:** Abteilung für Kinder und Jugendneurologie, UKGM  
Feulgenstraße 10-13, 35390 Gießen

**Studienarzt:** Prof. Dr. Hahn, Frau Kerstin Giese, Frau Alina Below

**Erfassung der Zwerchfellfunktion mittels Sonographie bei Kindern mit infantiler  
Verlaufsform eines Morbus Pompe und Spinaler Muskelatrophie**

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, dass Ihr Kind an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilnimmt.

---

<sup>1</sup> Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Studie wird im UKGM durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 145 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch Prof. Dr. Neugebauer, Prof. Dr. Hahn, Frau Giese und Frau Below aus der Abteilung für Kinder- und Jugendneurologie, den Verantwortlichen für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Studienarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

## **1. Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Bislang hat man bei der Erkrankung ihres Kindes der Spinaler Muskelatrophie oder Morbus Pompe wenige Möglichkeiten die Funktion des Zwerchfells und damit die Atemfunktion zu untersuchen. Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Studie erhoffen wir uns, ein neues Verfahren zu entwickeln, mit dem auch bei Kleinkindern und Säuglingen die Zwerchfellfunktion objektiv beurteilt werden kann, sodass eine möglichst gute Therapie darauf abgestimmt werden kann .

## **2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Bei Teilnahme an der Studie müssen Sie mit Ihrem Kind einmal in die Klinik kommen. Ihr Kind wird dann mit dem Ultraschallgerät untersucht und wir werden die erforderlichen Daten des Zwerchfells ermitteln. Dies ist eine einmalige Untersuchung die ungefähr eine halbe Stunde Zeit in Anspruch nehmen wird. Ultraschalluntersuchungen sind ungefährlich für Ihr Kind und es bestehen keine möglichen Folgeschäden oder Nebenwirkungen.

### **3. Welchen persönlichen Nutzen hat mein Kind von der Teilnahme an der Studie?**

Durch die Teilnahme an dieser Studie erhält ihr Kind eine zusätzliche ärztliche Untersuchung und die Therapie kann eventuell an die so ermittelte Lungenfunktion besser angepasst werden. Die Ergebnisse der Studie sollen aber vor allem dazu beitragen, dass die Behandlung von Atemproblemen bei Spinaler Muskelatrophie und Morbus Pompe zukünftig besser beurteilt werden kann und die Therapie individueller angepasst werden kann.

### **4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Bei der Studie handelt es sich nur um eine Untersuchung mit dem Ultraschall. Bei dieser Untersuchungsmethode sind keine Risiken für Ihr Kind bekannt.

### **5. Welche anderen diagnostischen Möglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?**

Zur Diagnostik der Lungenfunktion stehen auch die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung: Lungenfunktion, Bodyplethismographie, Röntgenaufnahmen, CT, MRT

Da bei diesen Methoden eine aktive Mitarbeit des Patienten erforderlich ist, sind die Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern erschwert. Röntgenaufnahmen oder ein CT sind strahlenbelastend und ein MRT deutlich teurer und aufwändiger.

### **6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?**

Da es sich bei der Studie nur um eine Untersuchung mit dem Ultraschall handelt, dürfen alle Kinder mit einem Morbus Pompe und Spinaler Muskelatrophie teilnehmen.

### **7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

### **8. Ist mein Kind während der klinischen Studie versichert?**

Da es sich lediglich um eine Ultraschalluntersuchung handelt, ist keine Versicherung notwendig.

### **9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie überdenken.

### **10. Wer entscheidet, ob mein Kind aus der klinischen Studie ausscheidet?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme Ihres Kindes beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Studienarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, die Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

### **11. Was geschieht mit den Daten meines Kindes?**

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind erhoben und in der Prüfstelle in einer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

### **12. Was geschieht mit den Aufnahmen der bildgebenden Verfahren?**

Die Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren werden ausschließlich für diese klinische Studie verwendet. Etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Studie vernichtet.

### **13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

#### **Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Studienarzt.

**Prüfstelle:** Abteilung für Kinder und Jugendneurologie, UKGM

Feulgenstraße 10-13, 35390 Gießen

**Studienarzt:** Prof. Dr. Hahn, Frau Kerstin Giese, Frau Alina Below

**Erfassung der Zwerchfellfunktion mittels Sonographie bei Kindern mit infantiler  
Verlaufsform eines Morbus Pompe und Spinaler Muskelatrophie**

**Einwilligungserklärung**

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Studienarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Studienarzt über die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

## **Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über die Gesundheit meines Kindes erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten über mein Kind, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Kinder- und Jugendneurologie aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an Herrn Prof. Hahn, den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten meines Kindes, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme meines Kindes an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass die schutzwürdigen Interessen meines Kindes nicht beeinträchtigt werden. Falls ich die Einwilligung, dass mein Kind an der Studie teilnimmt, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten meines Kindes, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich erkläre mich bereit, dass mein Kind an der oben genannten klinischen Studie freiwillig teilnimmt

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....	.....
-------	-------

Datum

Unterschrift des **Erziehungsberechtigten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Elternteils des Patienten eingeholt.

.....

Name des Studienarztes/der Studienärztin in Druckbuchstaben

.....

Datum

Unterschrift des aufklärenden **Studienarztes/der Studienärztin**



**Tabelle 22: rechte Zwerchfellamplitude in Abhängigkeit der Perzentilen und des Körpergewichtes aus El-Halaby et al., 2016)**

Body Weight, kg	Right Diaphragmatic Excursion, mm						
	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
≤10	3.8	4.1	4.6	5.8	7.1	8.6	10.4
10–20	6.2	6.8	8.0	9.5	11.3	13.0	14.5
20–30	6.7	8.0	9.5	11.3	13.0	15.1	15.5
30–40	8.2	8.8	10.1	11.6	14.6	16.3	17.9
40–50	8.6	9.5	10.7	11.8	15.0	16.7	18.2
50–60	9.9	10.6	11.7	12.8	15.6	17.0	19.0
60–65	10.1	11.0	12.3	13.9	16.0	18.0	19.4

## **12 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

## **13 Danksagung**

Ein großes Dankeschön geht an meinen Doktorvater Prof. Hahn, der diese Dissertation ermöglicht und stets unterstützt hat. Ich bedanke mich für die geduldige Betreuung und die guten Ratschläge sowie das entgegengebrachte Vertrauen.

Zudem danke ich der gesamten Abteilung für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie des UKGM Gießen. Ich danke den Kollegen, die mich unterstützt haben und mir die Räumlichkeiten und Patienten zur Verfügung gestellt haben.

Vor allem bedanke ich mich aber auch bei den kleinen Patienten, Kindern und Eltern, die bereit waren an der Studie teilzunehmen und dafür ihre Zeit aufgewendet habe. Ohne diese Menschen wäre die Arbeit gar nicht erst möglich gewesen. Vielen Dank!

Ein besonderer Dank geht auch an meine Eltern Angela und Uwe Below und meiner Schwester Vivien. Ihnen verdanke ich, dass ich überhaupt das Medizinstudium beginnen durfte. Ich danke ihnen, dass sie mich stets und bedingungslos in allen Bereichen des Lebens unterstützt haben, mir viel Freiheit gelassen haben, und immer für mich da sind.

Von Herzen bedanke ich mich auch bei meinen Mitbewohnerinnen Ann-Kristin Kulich, Priska Schäfer und Maike Binder. Diese tollen WG-Schwestern sind zusammen mit mir durch die Höhen und Tiefen der letzten Jahre gegangen und haben mich so oft ermutigt, nicht aufzugeben. Des Weiteren danke ich meinen besten Freundinnen Laura Winkler und Carianne Behrens, mit denen mich eine lange Freundschaft auch über viele hundert Kilometer hinweg verbindet. Ich danke Laura und vor allem auch für das Korrektur lesen auf Grammatik und Rechtschreibung, was ihr so viel mehr liegt als mir. Ich danke Carianne, dass wir uns immer wieder über die spannenden Erlebnisse aber auch die schweren Phasen des Medizinstudiums und der Doktorarbeit unterhalten und gegenseitig ermutigen konnten. Auch allen anderen Freunden danke ich für die ausdauernde Unterstützung. Ohne euch hätte ich das nie zu Ende gebracht.

Zuletzt und nicht zu vergessen, bedanke ich mich bei Gott, dass er mir dieses Studium und die Dissertation ermöglicht hat und mich mit allem was ich brauchte und noch so viel mehr versorgt hat.

Diese Arbeit und auch meine weitere Tätigkeit in der Klinik soll Gott zur Ehre dienen.