

Neuromuskulärer Ultraschall
erfasst frühzeitig Veränderungen in Muskeln und Nerven
bei maschinell beatmeten Patienten

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

vorgelegt von

Catherine Bulinski
aus Friedrichshafen

Gießen 2021

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

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

Tag der Disputation: 25.10.2021

INHALT

I.	EINLEITUNG	1
II.	THEORETISCHER HINTERGRUND	3
	A. Critical Illness Myopathie und Critical Illness Polyneuropathie.....	3
	1. Einführung	3
	2. Pathogenese und Risikofaktoren	5
	3. Diagnostik.....	6
	B. Muskelsonographie	9
	1. Einführung	9
	2. Beurteilung der Muskulatur mittels Ultraschall	11
	a) Gesunder Muskel.....	11
	b) Pathologisch veränderter Muskel	12
	3. Muskelanalyse	14
	a) Strukturelle Muskelanalyse	14
	b) Semiquantitative Methode nach Heckmatt	14
	c) Grauwertanalyse.....	16
	d) Dynamischer Muskelultraschall.....	17
	4. Muskelsonographie auf der Intensivstation	17
	C. Nervensonographie.....	19
	1. Einführung	19
	2. Beurteilung der Nerven mittels Ultraschall	20
	a) Gesunder Nerv.....	20
	b) Pathologisch veränderter Nerv	23
	3. Nervensonographie auf der Intensivstation	25
	D. Elektroneurographie	26
III.	ZIELSETZUNG DER STUDIE	28
IV.	METHODIK.....	30
	A. Studiendesign	30
	B. Teilnehmerkollektiv	32
	1. Intensivpatienten.....	32
	2. Gesunde Kontrollprobanden.....	41
	C. Hochauflösende Muskelsonographie	42
	D. Hochauflösende Nervensonographie.....	48

E. Elektroneurographie	52
F. Laborchemische Untersuchungen	54
G. Statistik.....	55
H. Ethikvotum	56
V. ERGEBNISSE.....	57
A. Intensivpatienten	57
B. Muskelsonographie	57
C. Nervensonographie.....	63
D. Elektroneurographie	68
E. Laborwerte.....	69
F. Korrelationen.....	71
VI. DISKUSSION	73
A. Muskeln.....	74
B. Nerven	77
C. Limitationen der Studie	79
VII. FAZIT UND AUSBLICK	81
VIII. ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY	83
A. Zusammenfassung	83
B. Summary:	85
IX. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	86
X. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	89
XI. TABELLENVERZEICHNIS	90
XII. LITERATURVERZEICHNIS.....	91

ANHANG

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

DANKSAGUNG

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

I. EINLEITUNG

Akut lebensbedrohliche Erkrankungen wie Sepsis, Schock oder Trauma erfordern oft eine Behandlung auf einer Intensivstation (ITS). Mit den Fortschritten in der Medizin besserten sich die Überlebenschancen deutlich [103]. Im Rahmen des intensivstationären Aufenthalts kann es zu Komplikationen kommen, die sowohl für den Patienten als auch sein familiäres Umfeld noch Wochen bis Jahre nach abgeschlossener Behandlung alltagsrelevant sein können [2,26,68]. Über ein Viertel aller intensivpflichtigen Patienten leidet poststationär an einer neuromuskulären Schwäche, die sich durch wiederholte Sturzereignisse, Bewegungseinschränkungen oder gar Tetraparesen äußert [2,31,32,103]. Die Prävalenz der neuromuskulären Schwäche, auch Intensive Care Unit-acquired weakness (ICU-AW) genannt [2,31,32], ist abhängig von der Ursache, der Dauer und von möglichen Komplikationen der Intensivbehandlung [32].

Inzwischen ist bekannt, dass der erworbenen Muskelschwäche oft eine sogenannte Critical Illness Myopathie (CIM) und Critical Illness Polyneuropathie (CIP) zugrunde liegen [76,140]. Studien zeigen, dass 46 % der erwachsenen Intensivpatienten neuromuskuläre Veränderungen zeigen [119]. Diese können nach der Ätiologie unterschieden werden. Es sind 25-33 % der Patienten mit maschineller Beatmung von 4 bis 7 Tagen [2,28,27,29,52,59], 60 % der Patienten mit einem acute respiratory distress syndrome (ARDS) [10], 70-80 % der kritisch kranken Patienten mit systemic inflammatory response syndrome (SIRS) oder Sepsis [123,132] und 92-100 % der Patienten mit Multiorganversagen (MOV) [72,122] betroffen.

Mehrere Forschungsgruppen versuchen derzeit die Pathophysiologie der ICU-AW zu entschlüsseln [46,60,86,101]. Dennoch mangelt es aktuell an genauen Kenntnissen über die Prozesse für eine ICU-AW [86,99], die entscheidend für den Therapieverlauf und Behandlungserfolg eines Patienten sein können. Neben der Reduktion von Pflege- und Rehabilitationsmaßnahmen, die einen großen wirtschaftlichen Aspekt darstellen [32], ist es im Rahmen der heutigen medizinischen Möglichkeiten essenziell das Phänomen der akuten Muskelschwäche zu verstehen, um Patienten auf einer ITS einen bestmöglichen Genesungsprozess mit optimalem Outcome zu garantieren.

Da sich die Muskel- und Nervensonographie in den letzten Jahren für die Untersuchung und Diagnostik von neuromuskulären Pathologien stetig weiterentwickelt hat, wird zunehmend untersucht, ob dieses Verfahren geeignet ist, um auf der ITS potentielle Risikopatienten für die Entstehung einer neuromuskulären Schwäche frühzeitig und nicht-invasiv zu erkennen [21,58,60].

Mit dieser Frage beschäftigt sich auch die vorliegende Arbeit und konzentriert sich auf die Frühphase eines intensivstationären Aufenthaltes. Mittels hochauflösenden neuromuskulären Ultraschalls wurde bei maschinell beatmeten Patienten in den ersten zwei Behandlungswochen untersucht, ob und ab wann morphologische Veränderungen in der Muskulatur und Veränderung der Nervengröße sichtbar werden. Hierdurch sollen Rückschlüsse auf die mögliche Entwicklung einer CIM und CIP gezogen werden.

II. THEORETISCHER HINTERGRUND

A. Critical Illness Myopathie und Critical Illness Polyneuropathie

1. Einführung

Eine der häufigsten Komplikationen bei intensivmedizinischen Behandlungen ist die Entwicklung einer ICU-AW mit Muskelschwäche mit Atrophie (Muscle Wasting) [2,31,32]. Definitionsgemäß handelt es sich um ein akutes Schwächesyndrom, vor allem die Extremitätenmuskulatur betreffend, das nach Ausschluss von anderen Ursachen auf die kritische Grunderkrankung selbst zurückzuführen ist [31,120]. Ursächlich für eine ICU-AW können eine CIM und CIP sein, die sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander auftreten können (Critical Illness Polyneuromyopathie; CIPNM) [37,60,61,75,120].

Im Jahre 1977 berichteten McFarlane und Rosenthal von einer 24-jährigen Patientin im Status asthmaticus, die während der intensivmedizinischen Behandlung mit maschineller Beatmung eine schwere Myopathie mit Tetraplegie entwickelte [82]. Serman et al. beobachteten bei Infekt bedingt hospitalisierten Patienten eine akute Neuropathie mit progressivem Verlust von Sensibilität, Vibrationsempfinden und Muskeleigenreflexen bei normaler Muskelkraft und deuteten sie 1980 erstmalig als eine eigenständige Erkrankung [118]. Später untersuchte die Arbeitsgruppe von Bolton in einer Follow-Up Studie fünf septische Patienten, welche motorische Ausfälle und Weaningversagen zeigten. Es wurde eine primär axonale Polyneuropathie festgestellt, die sowohl sensorische als auch motorische Nervenfasern betraf [15]. Trotz klinischer Ähnlichkeiten konnte die axonale Polyneuropathie durch Elektroneurographie (ENG) und Liquoruntersuchungen gut von einem Guillain-Barré Syndrom (GBS) als immunvermittelte demyelisierende Neuropathie abgegrenzt werden, da sich bei einem GBS eine Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und ein erhöhter Eiweißgehalt im Liquor zeigte [16].

Neben elektromyographischen Veränderungen mit pathologischer Spontanaktivität [15,124] präsentierten auch histopathologische Untersuchungen von Muskelgewebe

frühzeitig einsetzende Pathologien. Beschrieben wurden ein selektiver Verlust von Myosinfilamenten („thick filament myopathy“) [25,69,128] und eine nekrotisierende Myopathie [27,102]. Nerven zeigten ausgeprägte, vorwiegend distal axonale Denervierungsvorgänge mit resultierender Atrophie der Muskeln [18]. Die Begriffe „Critically Ill Polyneuropathy“, heute bezeichnet als „Critical Illness Polyneuropathy“, und „Critical Illness Myopathy“ wurden eingeführt [15,16,70,120]. Was ursprünglich für eine seltene Komplikation bei Sepsis und MOV gehalten wurde [19,76], erwies sich als häufiges, frühzeitig einsetzendes Krankheitsbild [23,37,76] mit progredientem Verlauf [101,118].

In der körperlichen Untersuchung imponieren symmetrische, schlaffe Paresen bis hin zur Tetraplegie, Hypo- oder Areflexie und Muskelatrophie [75,80]. Betroffen sind vor allem die Extremitäten- und Atemmuskulatur (Zwerchfell) [58,76,120]. Die Gesichtsmuskulatur ist meist ausgespart [78,82], kann selten auch betroffen sein [69,141]. Weiter wurde ein Verlust der Muskeleigenreflexe und des Schmerz- und Vibrationsempfindens [15,118] sowie der distalen Sensibilität [114] beschrieben. Die Sensibilität kann jedoch auch unbeeinträchtigt sein [82].

Die Entwöhnung vom Beatmungsgerät gelingt bei maschinell beatmeten Patienten mit ICU-AW erschwert [28,80,114], was zu einem längeren Krankenhausaufenthalt [2] mit zusätzlichen Komplikationen wie Druckulcera oder pulmonalen Komorbiditäten führt [32]. Die Genesungs- und Rehabilitationszeit verlängert sich unabwendbar.

Es ist möglich, dass sich die körperlichen Defizite im Verlauf spontan zurückbilden [17,15,27]. Nicht selten jedoch können sie zu bleibenden Schäden wie einer Tetraplegie mit dramatischer Beeinträchtigung der Genesung und Lebensqualität führen [6,43,54,68,82,119,139]. Es ist bekannt, dass ICU-AW auch eine wichtige unabhängige Ursache für eine erhöhte Sterblichkeit trotz intensivmedizinischer Behandlung ist [2].

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass konsequente Physiotherapie [31] und intensive Insulintherapie [53,126,125] den Verlauf positiv beeinflussen können. Eine spezifische Behandlungsmöglichkeit gibt es bis dato jedoch noch nicht [58].

2. Pathogenese und Risikofaktoren

Die grundlegende Pathophysiologie der ICU-AW ist aktuell nicht eindeutig geklärt [86] und Thema weltweiter Forschung. Es wird eine multifaktorielle Genese während einer intensivmedizinischen Behandlung vermutet [68]. Bisher ist bekannt, dass SIRS, Sepsis, ARDS, Trauma, MOV und große chirurgische Eingriffe entscheidende Risikofaktoren sind [27,37,52,71,80]. Dabei werden proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL) 1, 6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) ausgeschüttet, die Endothelschäden verursachen und zu Mikrozirkulationsstörungen sowie Organdysfunktionen führen.

Im Muskelgewebe lösen die ausgeschütteten Zytokine durch Aktivierung des Ubiquitin-Proteasom und calciumabhängigen Calpain Systems proteolytische Vorgänge mit Apoptose und Atrophie aus. Aminosäuren werden vermehrt für die Gluconeogenese sowie für die Bildung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber verwendet. Insgesamt überwiegen katabolische Hormonkonstellationen, sodass ein Ungleichgewicht zwischen Proteinaufbau und -abbau entsteht [75,73,99,111,140]. Weiterhin wurde erarbeitet, dass bei einer CIM ein Mangel an Adenosintriphosphat (ATP) vorliegt, welcher die mitochondriale Funktion beeinträchtigt [101]. Ebenfalls werden spezielle Natriumkanäle und deren Inaktivierung diskutiert, welche die zelluläre Erregbarkeit durch Störung des Ruhemembranpotentials aufheben können [62,109].

Die Entstehung einer CIP könnte dadurch erklärt werden, dass durch eine Permeabilitätsstörung der Kapillaren neurotoxische Faktoren einfacher in die Zelle bzw. ins Endoneurium übertreten. Es entwickelt sich ein endoneurales Ödem, die energetische Versorgung versagt [17,18,27,68,140] und die Erregbarkeit der Axonmembran wird herabgesetzt [138]. Latronico und Guarneri gehen davon aus, es handele sich um ein axonales, energisches Schonverhalten der Nerven im Frühstadium einer Sepsis mit resultierender axonaler Neuropathie [75].

Die CIPNM wird insgesamt als eigenständiges extraorganisches Versagen gesehen – ein Versagen des neuromuskulären Systems [18,75].

Es wird vermutet, dass eine Hyperglykämie Fehlfunktionen verstärken kann [52,72,126]. In einer Studie wurde das Risiko einer CIP durch intensivierete Insulintherapie um 49 % gesenkt ($p < 0.0001$) [126].

Auch ein höheres Alter [27,53], die Dauer der maschinellen Beatmung, das weibliche Geschlecht und Immobilisation scheinen Risikofaktoren zu sein [27,53,119]. Unsicher

bleibt, inwiefern Corticosteroide und Muskelrelaxantien an sich oder in Kombination Einfluss auf die neuromuskuläre Funktion haben [58,140]. Während einige Autoren die Kombination als schwerwiegenden Auslöser sehen [25,27], stimmen andere Autoren dieser Annahme nicht zu [29,72].

Aminoglycoside standen als mögliche Risikofaktoren ebenfalls im Fokus [80,81]. Spätere Daten bestätigten jedoch nicht, dass sie einen Einfluss auf die Entstehung einer CIPNM haben [27,29,72].

3. Diagnostik

Die Heterogenität von Inzidenz, Pathogenese und Verlauf des Krankheitsbildes erschweren ein einheitliches Verfahren zur Diagnostik einer ICU-AW bzw. CIPNM. CIM und CIP sind klinisch nicht eindeutig voneinander zu differenzieren [124], da sie oft gleichzeitig auftreten [7,37,61]. Zudem macht das intensivmedizinische Setting die Diagnosefindung zur Herausforderung. Oft ist es nicht möglich Patienten adäquat zu untersuchen, da sie schwerstkrank, sediert, relaxiert und intubiert beatmet sind [27,72] und eine willkürliche Mitarbeit nicht möglich ist. Es wird auch angenommen, dass diagnostische Methoden verschiedene Stadien der Erkrankung erfassen und diese somit nicht zu vereinheitlichen sind [58].

Als erster klinischer Indikator kann ein prolongierter Weaningprozess gesehen werden [80]. Differentialdiagnostisch sollen primär pulmonale Ursachen, zentralnervöse Schäden und bereits bestehende neuromuskuläre Erkrankungen ausgeschlossen und mögliche Nebenwirkungen von Medikamenten evaluiert werden [113,120]. Der aktuelle Goldstandard zur Diagnostik einer ICU-AW beruht auf einer klinisch-neurologischen Untersuchung und elektrophysiologischen Messungen [37].

Zur Untersuchung der Muskelkraft bei wachen, kooperativen Patienten etablierte sich der Medical Research Council (MRC)-Score, bei dem die Kraft von jeweils drei Muskelgruppen der oberen und unteren Extremität durch Punktevergabe beurteilt wird [31]. Von 0 (Paralyse) bis 5 (normale Muskelkraft) werden Kraftgrade ermittelt, die beim gesunden Patienten einen Gesamtwert von 60 ergeben [27,63]. Eine Punktzahl von unter 48 wurde als Cutoff-Wert für die Diagnose festgelegt, dort erworbene Parese genannt (ICU-acquired paresis, ICU-AP) [27]. Eine andere Gruppe bevorzugte aufgrund der einfacheren und schnelleren Durchführbarkeit den Test auf Händedruck-Stärke und

konnte zeigen, dass sich auch dieser gut für die Diagnosestellung einer ICU-AP eignet [2].

Zur genaueren Klassifizierung werden elektrophysiologische Untersuchungen eingesetzt [124]. Die Elektromyographie (EMG) zeigt bei einer CIM pathologische Spontanaktivität wie positive sharp-waves oder Fibrillationspotentiale [15,124]. Da es sich um eine Myopathie handelt, wären bei der Analyse der motor unit potentials (MUP) kleine, verkürzte Potentiale zu erwarten [140]. Die elektromyographische Beurteilung der MUP erfordert jedoch einen wachen, kooperativen Patienten [120]. Deshalb wurde in manchen Zentren die direkte elektrische Muskelstimulation angewandt. Hierbei wurden eine Abschwächung der Amplitude des dmCMAP (direct muscle compound muscle action potential) und der Membranerregbarkeit von Muskelzellen festgestellt [7,108,113,124]. Diese Ergebnisse könnten die pathophysiologische Bedeutung von inaktivierten Natriumkanälen von Rich und Pinter bestärken [109]. Manche Zentren zählen die Muskelbiopsie zum diagnostischen Goldstandard [52], die als invasive Methode jedoch nicht routinemäßig durchgeführt werden kann [140].

Eine CIP erscheint in der ENG als axonale Neuropathie mit Amplitudenminderung des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) sowie des sensiblen Nervenaktionspotentials [15,37,71]. Die NLG und distal motorische Latenz (DML) sind meist nicht oder nur wenig verändert [15,113]. Obwohl die ENG eine leicht reproduzierbare Technik ist [20,140], kann es schwierig sein elektrophysiologische Untersuchungen routinemäßig auf einer ITS durchzuführen. Sie erfordern geschultes Personal und eine entsprechende Ausstattung. Die Messgeräte können durch die notwendige Elektronik in der Umgebung störanfällig sein, sodass bei der ENG häufig ein 50-Hz-Wechselstromartefakt auftritt [12]. Die Körpertemperatur der Patienten ist häufig erniedrigt, was die Ergebnisse beeinflussen kann. Eine geringere Temperatur setzt die NLG herab [12]. Dieser Fehler kann jedoch mathematisch korrigiert werden. Messpunkte sind durch Zugänge oder Katheter blockiert [71,120] und durch entstehende Ödeme können vor allem sensible Nervenaktionspotentiale reduziert werden [124].

Laborchemisch wurde bisher nur bei histologisch gesicherten nekrotisierenden Myopathien ein Anstieg der Serum Kreatininkinase (CK) beobachtet, welche somit nicht oder nur bedingt als Diagnose- oder Verlaufsparemeter dient [68,72,102,113,120]. Ein mögliches Verfahren eine CIM oder CIP mittels Bildgebung darzustellen ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese ist jedoch logistisch schwer durchführbar

und stellt einen hohen Kostenfaktor dar [14]. Heutzutage rückt die Muskel- und Nervensonographie immer weiter in den Fokus [120], da sie schnell, einfach und kostengünstig eine exzellente Bildgebung ermöglicht, ohne dass der Patient transportiert werden muss.

B. Muskelsonographie

1. Einführung

Seit der Einführung in den klinischen Alltag Ende der 1950er Jahre [30] ermöglichte die Sonographie ein stetig wachsendes Spektrum an Diagnostik [96].

Im Allgemeinen beruht Sonographie darauf, dass die eingesetzte Sonde Ultraschallwellen aussendet und diese im entsprechenden Winkel an Grenzflächen reflektiert werden, wo Gewebe unterschiedlicher Impedanz aufeinandertreffen [48,129]. Je größer der Impedanzunterschied und die Anzahl an Grenzflächen pro Fläche, desto echoreicher („heller“) erscheint das B-Bild. So stellen sich beispielsweise Gewebe mit hoher Dichte wie Knochen, Muskelfaszien und Bindegewebe „hell“ bzw. „weiß“ dar. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn exakt lotrecht reflektiert wird [65,129]. Darunter liegende Strukturen stellen sich nur noch abgeschwächt oder überhaupt nicht mehr dar (dorsale Schallauslöschung) [96]. Die Eindringtiefe der Schallwellen und Auflösung des B-Bildes ist von der Frequenz der Sonden abhängig. Je hochfrequenter die Sonde, desto besser die Auflösung, jedoch niedriger die Eindringtiefe. Niederfrequente Sonden ermöglichen die Untersuchung von tiefer liegenden Strukturen, jedoch auf Kosten der Bildqualität [55].

Der heutige Goldstandard für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von neuromuskulären Erkrankungen ist nach wie vor eine klinisch-neurologische Untersuchung in Kombination mit den Methoden der klassischen Neurophysiologie [37]. Mittels EMG und ENG können funktionelle Veränderungen objektiviert und Diagnosen gesichert werden [12]. Muskelsonographie ermöglicht das Betrachten morphologischer Umbauvorgänge, Größenveränderungen und Spontanaktivität wie Faszikulationen der Muskulatur [106,136]. Zahlreiche Autoren erarbeiteten, dass sich ein gesunder Muskel deutlich von einem kranken Muskel unterscheidet [48,83,96,97]. Mit den neuen hochfrequenten Breitbandschallköpfen ist die Auflösung gleichwertig [83] oder sogar besser als durch eine MRT [24]. Klare Vorteile der Sonographie sind zudem die gute Handlichkeit, Flexibilität im Einsatz und geringe Kosten [50,51,83]. Die Untersuchungen sind nicht-invasiv und patientenfreundlich.

Ursprünglich stammt der Muskelultraschall aus der Pädiatrie und wurde bereits in den frühen 1980er Jahren eingesetzt. Heckmatt und Kollegen zeigten in einer Pilotstudie an Kindern, dass sich kranke Muskulatur von gesunder Muskulatur unterscheidet. Der Musculus (M.) quadriceps femoris zeigte sich bei allen gesunden Kindern ähnlich echoarm. Die Muskeln der kranken Kinder mit Muskeldystrophie variierten in ihrer Darstellung, waren jedoch insgesamt deutlich echoreicher. Pathologien der Muskulatur führten im Ultraschall demnach zu einer Zunahme der Echogenität [48]. Anhand der gewonnenen Eindrücke führte die Arbeitsgruppe später die sogenannte Heckmatt-Skala ein, womit die sonographischen Veränderungen in vier Grade eingeteilt werden. Die Heckmatt-Skala ist in Tabelle 1, Seite 15 aufgeführt [49]. Der Ultraschall wurde als erfolgreiche Screening-Methode für den Nachweis von neuromuskulären Erkrankungen in einer pädiatrischen Klinik eingesetzt [50].

Die Forschungsgruppe von Pillen und Kollegen setzte zur Quantifizierung der Muskelveränderungen eine computergestützte Grauwertanalyse ein. Mit einem positiv prädiktiven Wert von 91 % und einem negativ prädiktiven Wert von 86 % wurden gesunde und kranke Muskeln mittels Muskelultraschall zuverlässig unterschieden [95]. Inzwischen erschienen über 25000 Veröffentlichungen über neuromuskulären Ultraschall [130] und die Muskelsonographie erlangte als vielversprechende Methode schließlich auch in der Erwachsenenmedizin einen zunehmenden Stellenwert in der Beurteilung von neuromuskulären Erkrankungen [5,37,105]. Bei Myopathien und Myositiden können Veränderungen der Muskelgröße, der Echogenität sowie das Verteilungsmuster der Veränderungen wichtige Hinweise für die Diagnostik liefern [66]. Untersuchende können einen Ersteindruck über den Zustand der Muskulatur und das Erkrankungsausmaß gewinnen [65]. Proximale, meist symmetrische Befallsmuster deuten auf eine Gliedergürteldystrophie hin. Distal betonte Veränderungen mit Fortschreiten nach proximal treten eher bei einer Polyneuropathie auf [136]. Bei einer Dermatomyositis sind die Muskeln gleichmäßig betroffen, während bei einer sporadischen Einschlusskörperchenmyositis (sporadic Inclusion Body Myositis; s-IBM) manche Muskeln ausgespart sind. So ist der M. rectus femoris im Vergleich zur Vastusgruppe deutlich weniger betroffen [88,136]. Bei einer Muskeldystrophie Duchenne zeigt sich eine stark gesteigerte Echogenität der Muskulatur und aufgrund des massiven Umbaus in Fett- oder Bindegewebe darunter ein abgeschwächtes oder gar fehlendes Knochenecho. Die Muskeln sind teilweise nicht mehr abgrenzbar [66,136]. Zudem kann Ultraschall zur Beurteilung von Schwere und Verlauf herangezogen

werden. Klinik und Echogenität zeigten eine enge Korrelation [56,137]. Im Rahmen von akuten Myositiden kann das Knochenecho trotz erhöhter Echogenität der Muskulatur gut vorhanden sein („see through Echogenität“) [136]. Muskelultraschall ermöglicht bei einer akuten juvenilen Dermatomyositis auch ein Therapiemonitoring mit dem Nachweis eines Ansprechens auf die Therapie [45].

Durch Muskelsonographie können morphologische und dynamische Informationen gewonnen werden, die elektrophysiologische Untersuchungen komplettieren [66]. Oft können so präzise Stellen gefunden werden, welche die höchste Aussagekraft für eine elektrophysiologische Untersuchung oder Muskelbiopsie haben [136]. Durch vorangehenden Einsatz von Ultraschall kann zudem die Anzahl der elektromyographisch zu untersuchenden Muskeln reduziert werden, weshalb Ultraschall von erfahrenen Anwendern inzwischen zum Screening von neuromuskulären Erkrankungen eingesetzt wird [130,136].

2. Beurteilung der Muskulatur mittels Ultraschall

a) Gesunder Muskel

Ein gesunder Muskel stellt sich echoarm dar (Muskeifaserbündel) und hat einen echoreichen Rand, das Epimysium. Hierdurch lässt sich Muskulatur von anderen Strukturen in der Umgebung wie subkutanem Fettgewebe, Knochen oder Blutgefäßen klar abgrenzen [96]. Die Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines gesunden Muskels.

Intramuskuläres Bindegewebe (Perimysium) lässt den Querschnitt eines Muskels im Ultraschall wie einen „Sternenhimmel“ [65] aussehen. In Abhängigkeit von der anatomischen Fiederung besitzt jeder Muskel dementsprechend im Quer- oder Längsschnitt sein charakteristisches Aussehen [65]. Echogenität und Muskelmasse sind vom Geschlecht und den Hormoneinflüssen abhängig. Bei Frauen erscheint die Muskulatur durch den höheren Fettanteil grundsätzlich echoreicher [4], denn durch Fett- und Bindegewebe steigt die Anzahl der Grenzflächen. Auch mit zunehmendem Alter findet ein physiologischer Umbau der Muskulatur statt, wodurch mehr Fett- und Bindegewebe eingebaut wird und Muskulatur somit ebenfalls „heller“ erscheint [3,4,36].

b) Pathologisch veränderter Muskel

Muskelerkrankungen können neurogenen oder myogenen Ursprungs sein. Intramuskulär finden Umbauten von Muskelfasern statt, welche zu einem erhöhten Anteil an Bindegewebe und Fett führen [4,136]. Ein kranker Muskel erscheint daher insgesamt echoreicher bzw. „heller“ oder „weißer“ [97], da die Anzahl der Grenzflächen zunimmt. Der Muskel kann inhomogen, homogen oder wie „Mottenfraß“ (gesunde und kranke Muskelanteile nebeneinander) verändert sein [66,136]. Oftmals ist zusätzlich ein verändertes Knochenecho zu beobachten [49]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass pathologische Muskulatur morphologisch so dicht wird, dass die Ultraschallwelle bereits von den oberflächlichen Schichten reflektiert wird [136]. Die Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für einen pathologisch veränderten Muskel.

Aktuell ist es noch nicht möglich, die Ätiologie einer Muskelveränderung mittels Sonographie sicher zu benennen [136].

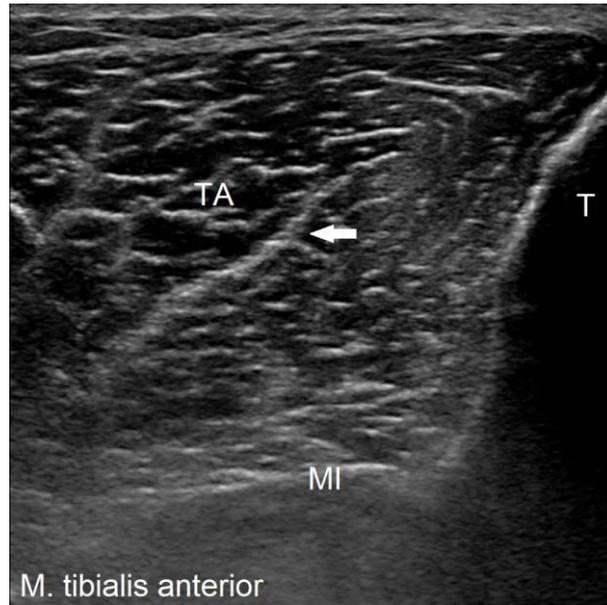


Abbildung 1: Gesunder Muskel am Beispiel des M. tibialis anterior

M. tibialis anterior (TA) eines gesunden 47-jährigen Mannes in Standardschnittebene. Der Muskel zeigt sich echoarm. Alle Faszien und Perimysien sowie die Membrana interossea (MI) sind deutlich abgrenzbar. Das Knochenecho der Tibia (T) ist scharf begrenzt. Die Aponeurose (Pfeil) ist typisch für den M. tibialis anterior.

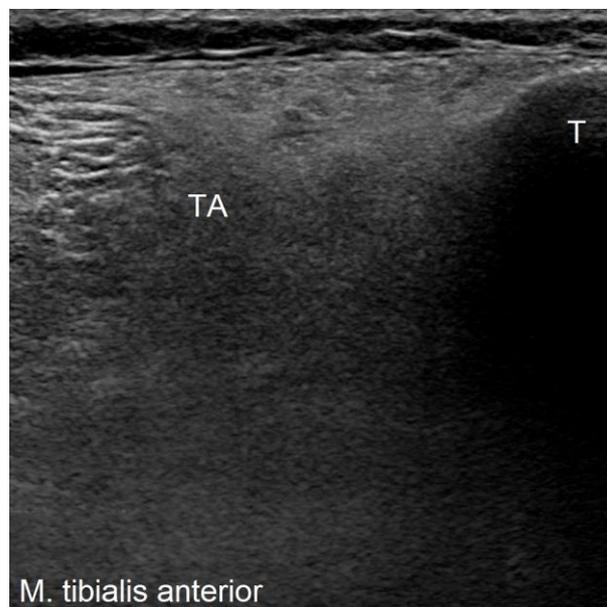


Abbildung 2: Pathologisch veränderter Muskel am Beispiel des M. tibialis anterior

M. tibialis anterior (TA) einer 60-jährigen Frau 6 Jahre nach einem Diskusprolaps auf Höhe des LWK 5 in Standardschnittebene. Der Muskel zeigt sich deutlich inhomogen und echoreich. Faszien, Perimysien, die Membrana interossea und die für den M. tibialis anterior typische Aponeurose sind nicht abgrenzbar. Das Knochenecho der Tibia (T) ist abgeschwächt.

3. Muskelanalyse

Aufnahmen eines hochauflösenden Sonographiegerätes lassen Rückschlüsse auf die Beschaffenheit der Muskulatur schließen. Das diagnostische Spektrum ist sehr vielseitig. Messbare Variablen sind unter anderem Dicke, Fläche, Volumen und Echogenität [129]. Je nach Untersuchungsziel etablierten sich verschiedene Methoden, die Muskulatur mittels Sonographie zu beurteilen.

a) Strukturelle Muskelanalyse

Die Basis jeder Muskelsonographie beruht auf der strukturellen Beurteilung des Muskelgewebes. Der Muskel wird primär im Querschnitt, aber auch im Längsschnitt untersucht. Betrachtet werden hier die Echogenität, die Echotextur, die Dicke der Muskulatur und die Darstellung benachbarter Strukturen, wie z. B. dem Knochenecho. Die Dicke der Muskulatur hängt neben der Sondenpositionierung und Lagerung des Patienten vom Alter, Geschlecht und der Sportlichkeit ab [65,96]. Eine Sarkopenie mit Abnahme von Muskelstruktur und Funktionalität tritt besonders mit höherem Lebensalter ein [1,66,87]. Zudem kann durch einen Vergleich beider Extremitäten oder verschiedener Muskelgruppen ermittelt werden, ob es sich im Falle einer Pathologie um einen lokalen oder systemischen Prozess handelt [83,105].

Die strukturelle Muskelanalyse ist als Screening-Methode anzusehen [105,136]. Ein atropher Muskel mit deutlicher Echogenitätszunahme deutet auf eine chronische Myopathie oder neurogene Schädigung hin. Ein atropher Muskel ohne wesentliche Echogenitätsveränderung lässt auf eine Inaktivitätsatrophie schließen [66,136].

b) Semiquantitative Methode nach Heckmatt

Eine Landmarke in der Geschichte der Muskelsonographie wurde mit der Einführung der semiquantitativen Analyse nach Heckmatt im Jahre 1982 gesetzt [49].

An 60 gesunden Kindern und 60 Kindern mit muskulären Erkrankungen wurde der M. quadrizeps femoris sonographisch untersucht. Die Aufnahmen beider Gruppen wurden bezüglich Echogenität der Muskulatur und des darunterliegenden Knochens miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Muskeldystrophie eine echoreichere Muskulatur und ein reduziertes Knochenecho in jeweils unterschiedlicher Ausprägung

aufwiesen. Hieraus erfolgte unter Einführung der Heckmatt-Skala die Einteilung der Befunde in vier Grade, siehe Tabelle 1.

Die Gradeinteilung der erkennbar pathologischen Veränderungen der Muskeln stand jedoch nicht zwangsläufig in Bezug zur Klinik. Bei weniger betroffenen Kindern traten auffällige Befunde auf und ebenso zeigten manche klinisch schwerer beeinträchtigte Kinder nur diskrete Auffälligkeiten [49].

Grad	Darstellung Muskelsonographie nach Heckmatt
I	Muskel normal
II	Echogenität des Muskels angehoben, Knochenecho regelrecht
III	Echogenität des Muskels deutlich angehoben, Knochenecho reduziert
IV	Echogenität des Muskels stark angehoben, Verlust des Knochenechos

Tabelle 1: Heckmatt-Skala

Definition der Gradeinteilung I bis IV in Abhängigkeit von der Darstellung der Muskelechogenität und des Knochenechos im Muskelultraschall nach Heckmatt [49].

Im Jahre 1991 prüften Gunreben und Kollegen die Anwendbarkeit der Heckmatt-Skala. Innerhalb von zwei Wochen nach einer Schädigung ließen sich sonographisch Veränderungen der betroffenen Muskulatur bei 30 erwachsenen Patienten auffinden. Besonders durch die Betrachtung von größeren Muskeln, wie z. B. dem M. quadrizeps femoris oder dem M. tibialis anterior, konnte eindeutig zwischen kranker und gesunder Muskulatur der Teilnehmer unterschieden werden. Diese Ergebnisse korrelierten hochsignifikant mit elektromyographisch nachgewiesener pathologischer Spontanaktivität der Muskulatur [44].

Die semiquantitative Methode nach Heckmatt hat sich mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 92 % [94] bewährt [37,44,50,60] und weist dennoch Grenzen auf. Sie ist von der Erfahrung des Untersuchenden abhängig und die Interrater-Übereinstimmung beträgt nur mäßige 53 % (kappa = 0.53) [94].

c) Grauwertanalyse

Eine Möglichkeit Muskelveränderungen objektiv zu definieren ist die Grauwertanalyse (grey scale analysis). Die B-Bilder des Sonographiegerätes werden formatiert und in einem Computerprogramm für Bildbearbeitung geöffnet. Mittels Histogrammfunktion können objektive Grauwerte (grey scale value; GSV) für die „Helligkeit“ der Muskulatur gewonnen werden. Die Skala des Grauerthistogramms reicht von den Werten 0 bis 255, wobei 0 schwarz entspricht und 255 weiß [23,65,83,94]. Bei der sogenannten „trace method“ [110] wird eine „region of interest“ (ROI) [4] ausgewählt. Um dabei keine falsch hohen Werte zu erhalten, ist auf die Aussparung der außen anliegenden Muskelfaszie und des Knochenechos zu achten [65].

Die Grauwertanalyse kann mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 67 % das Vorliegen einer neuromuskulären Erkrankung aufzeigen. Somit ist sie laut Pillen und Kollegen die geeignetere Screening-Methode. Sie überzeugt durch höhere Interrater-Übereinstimmung (86 %) und somit Objektivität, als die Methode nach Heckmatt ($\kappa = 0.86$ vs. $\kappa = 0.53$) [94].

Die Objektivität der Grauwertanalyse bei Muskeln von Intensivpatienten wurde später überprüft [110]. Um den Bereich der Grauwertanalyse zu definieren, wurden in dieser Studie zwei Methoden angewandt: die bereits beschriebene „trace method“, bei der der Muskel innerhalb des Epimysiums umfahren wird, und die „square technique“, bei der eine definierte Fläche von 20x20 bzw. 100x100 Pixeln innerhalb des Muskels der Histogrammauswertung unterzogen wurde. Unter der Voraussetzung, dass die Methoden getrennt voneinander betrachtet wurden, stellte sich in dieser Arbeit eine hohe Interrater-Übereinstimmung heraus [110]. Die Grauwertanalyse wurde in ihrer Anwendbarkeit somit weiter bestärkt.

Die Herausforderung stellen repräsentative Richtwerte für die Objektivierung von pathologischen Muskelveränderungen dar. Bei Verwendung unterschiedlicher Ultraschallsysteme mit verschiedener Software und Geräteeinstellungen weichen die Ergebnisse voneinander ab [66,133]. Somit ist die Etablierung von allgemein gültigen Normwerten nicht möglich.

Um eine system- und zentrumsübergreifende Quantifizierung von Muskelveränderungen zu ermöglichen, führten Zaidman et al. die „backscatter Analyse“ ein (Zaidman et al. 2008). Hierbei wurden Ultraschallbilder eines spezifischen Phantoms angefertigt und die gemessene Rückstreuung anhand der Geräteeinstellungen

und der gewebeabhängigen Grauwerte kalibriert. Diese Methode hat sich im klinischen Alltag bisher jedoch nicht durchgesetzt [66]

d) Dynamischer Muskelultraschall

Neben eingefrorenen Bildaufnahmen kann Muskulatur auf einem Sonographiegerät auch in Echtzeit anhand von Videos beurteilt werden, um einen längeren Untersuchungszeitraum festzuhalten. Bereits vor mehr als 20 Jahren beschrieben Reimers und Mitarbeiter die ausgezeichnete Auffindbarkeit von Faszikulationen mittels dynamischer Muskelsonographie [106]. Faszikulationen sind Spontanentladungen einer motorischen Einheit und können im Rahmen von jeder axonalen Schädigung auftreten. Sie stellen sich als lokale Muskelzuckung von 500 ± 110 ms Dauer ohne entsprechende Muskelkontraktion dar [66]. Typische Erkrankungen, bei denen Faszikulationen auftreten, sind beispielsweise eine spinale Muskelatrophie (SMA) oder eine amyotrophe Lateralsklerose (ALS) [5,104].

Bei Faszikulationen in tieferen Muskelschichten oder bei adipösen Patienten kann eine Blickdiagnose durch die Haut erschwert sein [104]. Aufgrund der Größe des Schallfensters können durch Ultraschall bedeutend größere und tiefere Muskelregionen beobachtet werden als durch die EMG [65,106]. In der Arbeit von Reimers und Kollegen war die Sensitivität der Ultraschalldiagnostik im Vergleich zur klinischen und elektromyographischen Untersuchung deutlich höher [106]. In einer weiteren Studie konnte mit einer Sensitivität von 90.9 % und einer Spezifität von 98.5 % zuverlässig zwischen Faszikulationen und Artefakten unterschieden werden und die Interrater-Übereinstimmung bezüglich des Vorliegens einer Faszikulation lag bei exzellenten 100 % (*IQR*: 96–100 %) [67]. In der Diagnostik von Faszikulationen hat sich die Muskelsonographie inzwischen etabliert [5,40,84,106,130].

4. Muskelsonographie auf der Intensivstation

Während Patienten auf einer ITS behandelt werden, kann es zu einem Muskelschwund (Muscle Wasting) mit resultierender Schwäche (ICU-AW) kommen [75]. Da bereits von mehreren Forschungsgruppen erarbeitet wurde, dass sich Myopathien in sonographischer Bildgebung klar von gesunder Muskulatur unterscheiden [48,95], wird

Muskelultraschall zunehmend zur Verlaufsbeurteilung von maschinell beatmeten Patienten herangezogen [37,60,100,115].

Als eine der ersten Arbeitsgruppen untersuchten Cartwright und Mitarbeiter mittels quantitativen Ultraschalls die muskulären Veränderungen während der Behandlung auf einer ITS [23]. Die Muskeldicke für den M. tibialis anterior und den M. rectus femoris änderte sich innerhalb von 14 Tagen nicht signifikant. Die Echotextur veränderte sich allerdings und im M. tibialis anterior trat im Verlauf ein Anstieg der Echogenität ein [23].

Grimm und Kollegen publizierten im selben Jahr eine Studie, in der die Muskulatur von 28 Patienten mit elektrophysiologisch diagnostizierter CIP an Tag 4 und Tag 14 auf morphologische Veränderungen und Faszikulationen untersucht wurde. Alle Patienten litten an einer Sepsis oder an einem septischen Schock und befanden sich zuvor weniger als 8 Tage auf einer ITS. Bereits in dieser Frühphase der Erkrankung wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg der Echogenität anhand der Heckmatt-Skala der Muskulatur beschrieben [37].

Eine weitere Studie zeigte, dass histologisch nachgewiesene Myonekrosen und Inflammationen nicht-invasiv mittels Sonographie erkannt werden können [100].

2018 veröffentlichten Silva et al. eine Arbeit, die sie auf einer neurochirurgischen ITS durchführten. Innerhalb der ersten 24 Stunden und an den Tagen 7 und 14 wurden 22 maschinell beatmete Patienten untersucht. Es entwickelte sich ein signifikanter Anstieg der Echogenität des M. tibialis anterior und des M. rectus femoris zwischen Tag 1 und Tag 14 [115]. Bis dato gibt es für den Muskelultraschall keine etablierten Werte, deren Überschreiten für die Diagnose einer CIPNM sprechen [60].

Nach unserem Kenntnisstand erfolgte bisher außer in der Studie von Grimm und Kollegen [37] kein Vergleich zu gesunden Probanden. Die aktuelle Studie verfolgt die maschinell beatmeten Patienten direkt nach Aufnahme auf die ITS über zwei Wochen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus gesunden Probanden, die ebenfalls repetitiv im selben Zeitraum untersucht wurde.

C. Nervensonographie

1. Einführung

Neben der Muskelsonographie entwickelte sich auch die Nervensonographie zu einer aufstrebenden Technik im klinischen Alltag. Zur Beurteilung peripherer Nerven wurde Ultraschall erstmals ab 1985 eingesetzt [117]. Der französische Radiologe Fornage entdeckte Pathologien sonographisch zuverlässig und beschrieb erstmals auffällige Befunde wie Schwannome, Neurofibrome und traumatische Neurome als echoarme Läsionen [34]. Die Arbeitsgruppe von Silvestri zeigte, dass sich Nerven passend zur Histologie als Faszikelanordnung darstellen und gut von Sehnen unterschieden werden können [116]. Durch die Entwicklung hochauflösender Sonden verbesserte sich die Qualität der B-Bilder und somit die diagnostischen Möglichkeiten [8]. Linearschallköpfe mit einer empfohlenen Frequenz von mehr als 15 MHz [121] oder Breitbandschallköpfe von z. B. 10–18 MHz [14] ermöglichen heutzutage die Darstellung einzelner Faszikelbündel und selbst kleiner oder sensibler Nerven. Durch die Mitbeurteilung der umgebenden Strukturen eines Nervs können Diagnostik und Therapieentscheidung maßgeblich beeinflusst werden [129].

Die einzige alternative diagnostische Methode Nerven morphologisch darzustellen ist die Magnetresonanz-Neurographie (MR-Neurographie). Diese erfordert jedoch hochauflösende MRT-Geräte, besondere Spulen und Sequenzen, ist zeitaufwendig und teuer. Zudem ist die Methodik aktuell nicht flächendeckend verfügbar. Im Gegensatz zur MRT kann mittels Sonographie der gesamte Verlauf des Nervs betrachtet und mittels dynamischer Sonographie zusätzlich das Verhalten des Nervs bei Bewegung untersucht werden. Da es praktisch keine Kontraindikationen gibt, wird dazu aufgerufen, neben Muskeln auch Nerven zunächst sonographisch zu beurteilen [14,112]. Weiter kann im Rahmen einer Lokalanästhesie sonographisch eine ideale Punktionsstelle gefunden werden, sodass Lokalanästhetika optimal wirken und iatrogene Komplikationen vermieden werden können [14].

2. Beurteilung der Nerven mittels Ultraschall

a) Gesunder Nerv

Der erste Schritt bei der Nervensonographie ist das Auffinden des Nervs. Hierfür dienen anatomische Landmarken wie Knochen, Gefäße oder Muskeln, da diese im Normalfall leicht zu identifizieren sind. Wie auch beim Muskel spielt die Positionierung des Schallkopfes eine bedeutende Rolle. Ein Nerv wird im orthogonalen Winkel beurteilt, da so echoreiche Strukturen wie das Epineurium die Schallwellen am deutlichsten reflektieren [9,14]. Im Querschnitt erscheinen Nerven wie multiple echoarme runde Flächen (Faszikelanordnung), jeweils umrandet vom echoreichen Peri- und Epineurium, was den Eindruck von „Honigwaben“ erweckt [9,116,121], siehe Abbildung 3. Im Transversalschnitt lässt sich ein Nerv optimal in seinem Verlauf verfolgen [14] und auch die Querschnittsfläche (cross-sectional area, CSA) vermessen [9]. Diese wird als zuverlässigster quantitativer Parameter für die Größe eines Nervs gesehen [129]. Hierfür ist eine exakt lotrechte Einstellung der Sonde notwendig, um die Fläche korrekt darzustellen. Die Kontur wird innerhalb des Epineurium umfahren, Ultraschallgeräte errechnen die Querschnittsfläche automatisch. Für die Querschnittsfläche fast aller Nerven existieren Norm- und Referenzwerte. Die CSA-Normwerte einiger Nerven an der jeweiligen Messposition, einschließlich der in dieser Studie untersuchten Nerven, sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Im Längsschnitt stellen sich Nerven als tubuläre, echoarme Strukturen durchzogen von parallel angeordneten Linien dar [34]. Böhm und Schelle interpretieren das Aussehen als „kabelartig“ [14]. In dieser Ebene können Kaliberschwankungen, Kontinuitätsunterbrechungen oder Kompressionsursachen untersucht werden [14]. Das Kaliber oder auch der Durchmesser werden durch Abstandsmessung innerhalb des Epineurium vermessen [9,121]. Da Nerven in verschiedenen Ebenen verlaufen, muss der Fokus des Gerätes für eine optimale Darstellung des gesamten Nervs entsprechend angepasst werden [9].

Generell lassen sich Nerven sehr gut von ihrer Umgebung abgrenzen. Nur bei ausgeprägt fettigem oder bindegewebigem Anteil des umgebenden Gewebes kann eine Abgrenzung erschwert sein [9]. Der Nervus (N.) tibialis z. B. erscheint in der Fossa poplitea typischerweise echoreich mit verschwommenen Konturen [121]. Im

Längsschnitt lassen sich Nerven trotz ihrer Ähnlichkeit zueinander gut von Sehnen unterscheiden. Sehnen stellen sich eher fibrillär dar und gehen im Gegensatz zu Nerven in einen Muskelbauch über [9,14,112]. Ebenfalls hilfreich ist ein Kippen der Sonde. Hier wird bei Nerven eine deutlichere Veränderung der Echogenität sichtbar als bei Sehnen (Anisotropie) [57]. Durch Dopplersonographie gelingt eine Abgrenzung zu benachbarten Gefäßen, besonders bei kleinen Nerven ohne faszikuläre Struktur. Die Perfusion des Epineuriums kann als weiteres diagnostisches Kriterium herangezogen werden [14]. Beim gesunden Nerven lässt sich kein oder nur wenig Fluss darstellen [121].

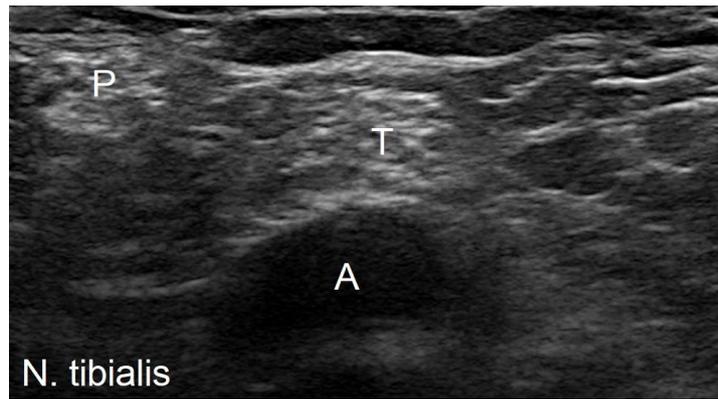


Abbildung 3: Gesunder Nerv am Beispiel des N. tibialis

N. tibialis (T) im Querschnitt in der Fossa poplitea. Der Nerv zeigt die typische Faszikelstruktur als „Honigwaben“. Ein echoreiches Epineurium findet man beim N. tibialis an dieser Position typischerweise nicht. Zudem sind die A. poplitea (A) und der N. peroneus (P) zu sehen.

Nerv	Position	CSA Mittelwert mm ²	CSA Referenzbereich mm ²
N. medianus	Handgelenk	9.8	5.0–14.6
N. ulnaris	Handgelenk	5.9	3.7–8.1
N. peroneus	Fibulaköpfchen	11.2	4.6–17.8
N. tibialis	Fossa poplitea	35.3	14.7–55.9
N. suralis	Distaler Unterschenkel	5.3	1.7–8.9

Tabelle 2: Beispiele für CSA-Normwerte bei der Nervensonographie

Normwerte für Mittelwert und Referenzbereich der cross-sectional area (CSA) einiger Beispielnerven einschließlich der hier untersuchten Nerven (N. peroneus, N. tibialis, N. suralis) und Messposition [129].

b) Pathologisch veränderter Nerv

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass Nerven im Falle einer Pathologie ihre Morphologie verändern und dies sonographisch gut darstellbar ist. Im beispielhaften Falle eines Morbus Recklinghausen liegen typischerweise perlschnurartig aneinandergereihte Neurofibrome vor, siehe Abbildung 4. Die häufigste Ursache kranker bzw. pathologisch veränderter Nerven stellen jedoch Engpass- oder Kompressionssyndrome dar, unter denen das Karpaltunnelsyndrom (KTS) und Kubitaltunnelsyndrom (KUTS) aufgrund der anatomischen Gegebenheiten die häufigsten Varianten repräsentieren [8,14,38]. An der Engstelle tritt in der Regel eine plötzliche Kaliberänderung im Sinne einer Verkleinerung der CSA auf. Proximal und gelegentlich distal davon schwillt der Nerv aufgrund von venösen Stauungen an. Durch ein entstehendes endoneurales Ödem geht die faszikuläre Struktur verloren und der Nerv wird echoarm [13,14,64,92,91]. Für das KTS wurden Norm- und Grenzwerte der CSA festgelegt [92], anhand deren hervorragende Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Diagnostik mittels Ultraschalles erreicht werden [22]. Bei Nervenraumata und Nerventumoren wird Ultraschall inzwischen standardmäßig hinzugezogen [14,38].

Neben fokalen Neuropathien wurden auch bei generalisierten Polyneuropathien morphologische Veränderungen beschrieben. Demyelinisierende Polyneuropathien wie die hereditäre Charcot-Marie-Tooth Krankheit Typ 1 oder die erworbene, chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) gehen häufig mit Nervenschwellungen einher (100 % bzw. 86 %) [121,134]. Histologisch handelt es sich um De- und Remyelinisierungsprozesse, die eine Zunahme der CSA-Werte bedingen [129]. Axonale Polyneuropathien zeigen andererseits keine oder nur geringe Vergrößerungen (19 %) der betroffenen Nerven [134].

Speziell bei der CIDP wurde beobachtet, dass die Nervengröße von der Erkrankungsdauer abhängig ist [42]. Bei Patienten mit Remission und guter klinischer Ansprache einer Therapie konnten retrospektiv rückläufige Nervenschwellungen beobachtet werden [135]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Nervenultraschall neben einer Diagnosefindung [35,41,39] zur Objektivierung eines Therapieerfolgs [135] und somit für prognostische Aussagen verwendet werden kann [121].

Padua und Mitarbeiter analysierten für CIDP-Patienten die Echogenität der Faszikel in Bezug zur CSA und ordneten die Darstellung in 3 Klassen: Vergrößerung und echoarme

Darstellung der Faszikelbündel (Klasse 1), Vergrößerung der Faszikelbündel mit echoarmen und echoreichen Anteilen (Klasse 2) und fehlender Größenzunahme der Faszikelbündel mit echoreicher Darstellung (Klasse 3) [89]. Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen längerer Erkrankungsdauer bei CIDP und einer höheren Klasseneinteilung mittels Ultraschalles [89]. Zur Verwendung des Ultraschalls bei Polyneuropathien konnte aus Mangel an vergleichenden Studien noch kein Standard eingeführt werden [14,92,121,129]. Dennoch ist die Sonographie auch in diesem Kontext ein empfehlenswertes Zusatzinstrument zur klinisch-elektrophysiologischen Diagnostik [14].

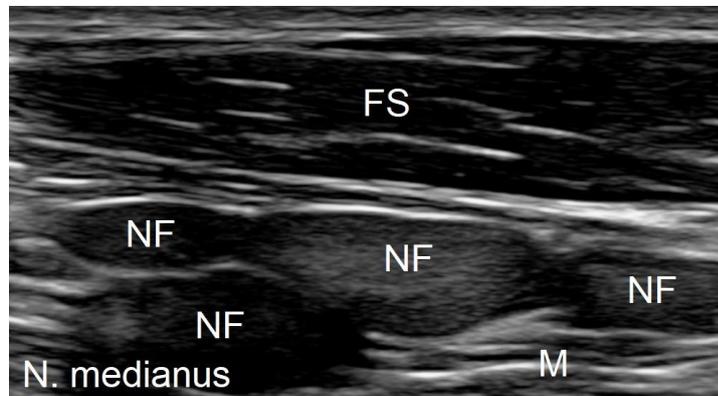


Abbildung 4: Pathologisch veränderter Nerv am Beispiel eines Patienten mit Morbus Recklinghausen

N. medianus (M) im Längsschnitt am Unterarm eines 25-jährigen Patienten mit Morbus Recklinghausen. Zu sehen sind echoarme, perlchnurartig angeordnete Neurofibrome (NF) inmitten der faszikulären Struktur des Nerven sowie die oberflächlichen Flexoren des Unterarmes (Mm. flexores superficiales antebrachii; FS).

3. Nervensonographie auf der Intensivstation

Bis zum aktuellen Zeitpunkt wurde Nervenultraschall auf Intensivstationen nur vereinzelt eingesetzt [33,131]. Ausführliche Untersuchungen zu quantitativem Nervenultraschall bei CIPNM liegen nicht vor [21].

In einer Studie wurden neben der Muskeldicke und Muskelechogenität unter anderem die CSA-Werte des N. medianus an Handgelenk und proximal davon und des N. peroneus am Caput fibulae und in der Fossa poplitea einmalig am Tag des Erwachens nach Sedierung gemessen. Die Diagnose einer ICU-AW wurde in dieser Studie anhand des MRC-Scores gestellt. Bei Patienten mit ICU-AW zeigten sich die CSA-Werte des N. medianus am Handgelenk kleiner als bei Patientin ohne ICU-AW, andere Messpunkte zeigten jedoch keine Unterschiede [131].

In einer kürzlich vorgestellten Arbeit zeigten Patienten mit einer CIP ein schlechteres Outcome als Patienten ohne CIP. Die CSA-Werte des N. ulnaris und N. peroneus waren sowohl bei Patienten mit als auch ohne CIP vergrößert, was die Arbeitsgruppe auf Lagerungsschäden zurückführte. Bei Patienten mit CIP waren die CSA-Werte für den N. tibialis in der Fossa poplitea und die des Plexus brachialis vergrößert, andere Nerven wiesen kleinere CSA-Werte auf [33].

Insgesamt wurden bisher fehlende bis moderate Anhebungen oder uneinheitliche CSA-Werte bei axonalen Polyneuropathien beschrieben [39,98,131,134]. Die CSA-Werte bei axonalen Polyneuropathien lassen sich nicht vereinheitlichen oder strukturieren wie für immunvermittelte Neuropathien [35,41,134].

Die aktuelle Studie verfolgt die CSA-Werte des N. peroneus, des N. tibialis und des N. suralis bei maschinell beatmeten Patienten direkt nach Aufnahme auf die ITS und über zwei Wochen im Vergleich zu einer Gruppe aus gesunden Kontrollprobanden. Da sich besonders in der unteren Extremität gehäuft und frühzeitig Echogenitätsveränderungen der Muskulatur zeigten [23,37,115], soll in dieser Arbeit das Verhalten der Nerven der unteren Extremität beobachtet werden. Nach unserem Kenntnisstand wurden bisher keine gesunden Personen nervensonographisch im selben Zeitraum repetitiv untersucht.

D. Elektroneurographie

Mittels ENG lassen sich Antwortpotentiale messen, die durch elektrische oder physiologische Reize eines peripheren Nervs ausgelöst werden. Sie stellt mit der klinischen Untersuchung den diagnostischen Goldstandard zur Objektivierung und Diagnostik von neuromuskulären Erkrankungen dar [37]. Es kann ermittelt werden, ob es sich um Mononeuropathien oder um Polyneuropathien handelt, ob ein axonaler oder demyelinisierender Prozess vorliegt und welche Nervenqualität betroffen ist (motorisch, sensibel oder gemischt). Weiter können der Schweregrad einer Störung bestimmt und der zeitliche Verlauf beobachtet werden.

Mittels Oberflächenelektroden lassen sich unter anderem das MSAP, die DML und die NLG der am schnellsten leitenden Fasern ableiten. Die Amplitude des MSAP in mV ist abhängig von der Anzahl der intakten Nervenfasern. Die DML ist die Zeit zwischen dem Stimulus und dem Beginn des MSAP. Durch Messung eines Nervs an zwei verschiedenen Punkten mit Kenntnis der Strecke und der Differenz der beiden Latenzen lässt sich die NLG berechnen [12]. Das normale MSAP ist biphasisch, dargestellt in Abbildung 17 und Tabelle 7, Seite 53. Eine Abnahme der Amplitude kann bei axonalen Neuropathien, dem Verlust von Muskelfasern oder bei Neuronopathien auftreten. Die motorische NLG wird von der Temperatur beeinflusst und nimmt um etwa 1.5–2.5 m/s pro abnehmendem °C ab. Auch bei zunehmender Körpergröße nimmt die NLG ab. Deshalb müssen Umgebungstemperatur, Geräteeinstellungen, Elektroden und deren Positionierung nach Standard umgesetzt [12] und dieser Effekt ggf. mathematisch korrigiert werden. Für die motorische Neurographie des N. tibialis, der im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht wurde, liegen Referenzwerte vor, siehe Tabelle 3.

Bisher wurde zur Diagnosefindung und Evaluation einer CIPNM in den meisten Studien der N. peroneus und der N. suralis elektroneurographisch untersucht. Der N. peroneus erwies sich bereits als hervorragender Screening-Nerv mit hoher Sensitivität (94-100 %) und Spezifität (67–91 %) in der großen „CRIMYNE“ Studie [74,77] und weiteren [60,85]. Auch der N. suralis konnte durch eine Sensitivität von 94-100 % und Spezifität von 42-70 % überzeugen [60,85]. Jedoch hat die Untersuchung dieser beider Nerven auch Nachteile. Der N. peroneus ist aufgrund seines anatomischen Verlaufs insbesondere bei Intensivpatienten prädestiniert für Lagerungsschäden [33,74,127] und der N. suralis häufig im Rahmen einer diabetischen Neuropathie betroffen [98].

Der N. tibialis ist ein langer, gemischt sensomotorischer Nerv und in Fett- oder Muskelgewebe eingebettet. Lagerungsschäden sind daher unwahrscheinlich. Typischerweise ist der N. tibialis bei einer Polyneuropathie erst spät betroffen [12].

Die aktuelle Studie verfolgt beidseits das MSAP des N. tibialis der maschinell beatmeten Patienten über zwei Wochen direkt nach Aufnahme auf die ITS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus gesunden Probanden.

Motorische Neurographie	DML Ableitdistanz cm	DML obere Normgrenze ms	MSAP untere Normgrenze mV	NLG untere Normgrenze m/s
N. tibialis	8-10	6	8	40

Tabelle 3: Referenzwerte der motorischen Neurographie des N. tibialis

Ableitdistanz der distal motorischen Latenz (DML), obere Normgrenze der DML, untere Normgrenze der Muskelsummenaktionspotential (MSAP)-Amplitude sowie untere Normgrenze der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des N. tibialis [12].

III. ZIELSETZUNG DER STUDIE

Das Vorliegen einer CIM und CIP mit resultierender Muskelschwäche ist entscheidend für die Therapie, den Verlauf und das Outcome von Patienten nach einem Aufenthalt auf der ITS. Bisherige Beobachtungen deuten darauf hin, dass bei einer CIPNM neuromuskuläre Veränderungen frühzeitig im Krankheitsverlauf eintreten. Die quantitative Muskelsonographie könnte eine hohe diagnostische Wertigkeit zur Diagnose von ICU-AW haben. Die Sensitivität und Spezifität der semiquantitativen Heckmatt-Skala ist für die klinische Routine jedoch nicht ausreichend. Objektive Parameter wie die Grauwertanalyse können hilfreich sein. Für die CIP liegen aktuell nur wenige Daten vor. Da sich auch Neuropathien im Ultraschall darstellen lassen [38], könnte neben der ENG auch der Nervenultraschall als nützliches und schnell verfügbares Instrument für die Diagnostik auf der Intensivstation dienen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es Patienten, die bei Aufnahme oder spätestens nach 24 Stunden maschinell beatmet werden mussten, innerhalb der ersten zwei Wochen der stationären Behandlung mittels quantitativer Grauwertanalyse, Nervensonographie, elektroneurophysiologischer Messungen und Blutwerten für Stoffwechsel- und Entzündungsprozesse repetitiv zu untersuchen um festzuhalten, ob und ab wann Veränderungen im Bereich des peripheren Muskel- und Nervensystems auftreten und wie diese miteinander zusammenhängen. Folgende Parameter wurden erfasst:

- die Echogenität des M. biceps brachii, der Mm. flexores superficiales antebrachii, des M. rectus abdominis, des M. rectus femoris sowie des M. tibialis anterior
- die CSA-Werte des N. peroneus, des N. tibialis sowie des N. suralis
- die ENG des N. tibialis beidseits
- die Blutwerte HbA1c, Glucose, Lactat, Pyruvat, Kreatininkinase (CK), Cholesterin, high-density-lipoprotein (HDL)-Cholesterin, low-density-lipoprotein (LDL)-Cholesterin, Triglyceride, Lipoprotein a (LPA), C-Peptid, Interleukin 6 (IL 6) sowie Procalcitonin (PCT)
- Basisdaten der Patienten einschließlich Liegedauer, Dauer der Beatmung, Flüssigkeitsbilanz

ZIELSETZUNG DER STUDIE

Hieraus könnten zukünftig sowohl diagnostische als auch prognostische Aussagen zum Abtrainieren vom Respirator und zur anschließenden Rehabilitation gemacht werden, sodass frühzeitig modulierend in den Genesungsprozess eines Patienten eingegriffen werden kann.

Alleinstellungsmerkmal der aktuellen Studie ist die Gruppe aus gesunden Kontrollprobanden, die anhand desselben Protokolls repetitiv untersucht wurde.

Durch den Vergleich der beiden Gruppen können Unterschiede hervorgehoben und die Messsicherheit von Muskel- und Nervenultraschall bestärkt werden.

IV. METHODIK

A. Studiendesign

Bei der aktuellen Studie handelte es sich um eine explorativ-deskriptive Datenanalyse. Die Datenerhebung erfolgte von Dezember 2015 bis April 2018. Es wurden zwei Gruppen untersucht: Intensivpatienten und gesunde Kontrollprobanden. Es wurden $N=17$ Intensivpatienten und $N=7$ gesunde Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden insgesamt viermalig innerhalb der ersten Woche des intensivstationären Aufenthaltes untersucht (T1-T4). Die fünfte Messung (T5) sollte an Tag 14 nach Aufnahme erfolgen. Hier gab es jedoch eine gewisse zeitliche Variabilität. Gründe waren kurzfristige Verlegungsmöglichkeiten in Rehabilitationskliniken, ärztliche Untersuchungen und Eingriffe, Akutsituationen oder Tod vor Abschluss des Studienprotokolls. Nach statistischer Berechnung fand die fünfte Messung an Tag 16 (Median; IQR: 14.25-21.75) nach Aufnahme statt. Die Untersuchungszeitpunkte sind in Abbildung 5 dargestellt. Sie wurden definiert als:

- T1: 0-24 h nach Aufnahme
- T2: Tag 3 nach Aufnahme
- T3: Tag 5 nach Aufnahme
- T4: Tag 8 nach Aufnahme
- T5: Tag 16 nach Aufnahme

Bei den Patienten wurden alle Untersuchungen mit mobilen Geräten am Bett durchgeführt. Zudem wurden die Basisdaten der Intensivpatienten einschließlich Liegedauer, Dauer der Beatmung und Flüssigkeitsbilanz in 24 Stunden gemittelt über 7 Tage erfasst.

Folgende Untersuchungen wurden an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten T1-T5 durchgeführt:

- Muskelsonographie des M. biceps brachii, der Mm. flexores superficiales antebrachii, des M. rectus abdominis, des M. rectus femoris sowie des M. tibialis anterior
- Nervensonographie des N. peroneus, des N. tibialis sowie des N. suralis
- Laborchemische Blutuntersuchungen:
HbA1c (nur T1), Glucose, Lactat, Pyruvat, Kreatininkinase (CK), Cholesterin, high-density-lipoprotein (HDL)-Cholesterin, low-density-lipoprotein (LDL)-Cholesterin, Triglyceride, Lipoprotein a (LPA), C-Peptid, Interleukin 6 (IL 6) sowie Procalcitonin (PCT)
- ENG des N. tibialis beidseits

Für die Untersuchung der Kontrollprobanden wurden aus organisatorischen Gründen fünf Untersuchungstermine innerhalb einer Woche vereinbart (T1-T5). Aufgrund der leeren Anamnese als Einschlusskriterium wurde von einem unveränderten neuromuskulären und laborchemischen Zustand zu allen Untersuchungszeitpunkten ausgegangen. Die gesunden Probanden wurden zur Risiko- und Schmerzreduktion nur einmalig zum Zeitpunkt T1 einer Blutentnahme und einer ENG unterzogen. Die Untersuchung fand stets im selben Untersuchungsraum statt.

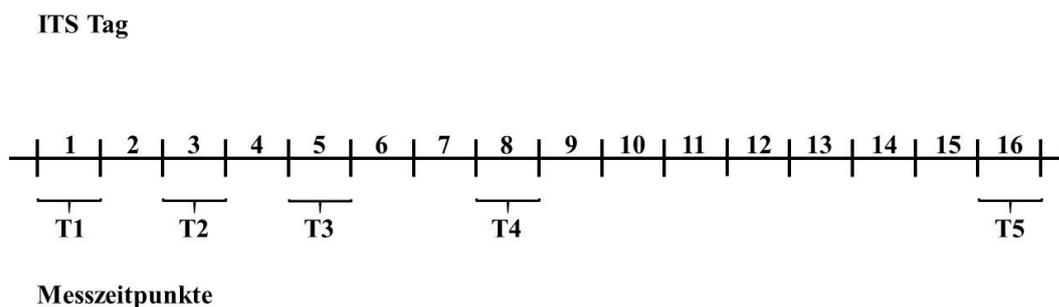


Abbildung 5: Untersuchungszeitpunkte der Intensivpatienten

Untersuchungszeitpunkte der Patienten auf der Intensivstation (ITS). Tag nach Aufnahme (1-16) sowie zugehörige Messzeitpunkte T1-T5.

*Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die ITS sind definiert als:
1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.*

B. Teilnehmerkollektiv

1. Intensivpatienten

Das Patienten-Kollektiv wurde auf der ITS für Neurologie (Leiter: Prof. Dr. med. M. Kaps) und Neurochirurgie (Leiter: Prof. Dr. med. E. Uhl) des Universitätsklinikum Gießen und Marburg am Standort Gießen rekrutiert. Für die Studie waren Patienten vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, spätestens aber 24 Stunden nach Aufnahme maschinell beatmet wurden und eine Beatmungsdauer von mindestens 7 Tagen zu erwarten war.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sowohl für die Intensivpatienten als auch für die gesunden Kontrollprobanden waren:

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

Als Studienteilnehmer kamen auf der neurologischen und neurochirurgischen ITS insgesamt 25 Patienten infrage. Bei 8 Patienten wurde die Untersuchung abgebrochen und der Datensatz verworfen. Gründe hierfür waren Extubation nach weniger als 7 Tagen maschineller Beatmung ($n=3$), Verlegung auf eine andere ITS ($n=3$), Ablehnung der Studienteilnahme durch die Angehörigen ($n=1$) oder Tod vor dem Zeitpunkt T4 ($n=1$).

Erfolgreich in die Studie eingeschlossen wurden $N=17$ Patienten, davon 11 Männer und 6 Frauen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten 42-83 Jahre alt, der Mittelwert betrug 66 ± 3 Jahre (Mittelwert \pm SEM). Das Alter der Männer betrug 65 ± 4 Jahre, das Alter der Frauen betrug 69 ± 6 Jahre. Alle Patienten wurden zu den vier Messzeitpunkten (T1–T4) innerhalb der ersten Woche untersucht ($n=17$). Zwei Patienten verstarben 10 bzw. 12 Tage nach der Rekrutierung und wurden deshalb nicht

zum fünften Messzeitpunkt (T5) untersucht (Patientennummer 14 und 15). Bei 7 Patienten konnte T5 aus organisatorischen Gründen nicht durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt T5 wurden $n=8$ Patienten untersucht. Nach dem Zeitpunkt T5 verstarben 2 Patienten (Patientennummer 10 und 12). Insgesamt überlebten 13 der rekrutierten Intensivpatienten.

Ein Überblick über die Patientenrekrutierung ist Abbildung 6 zu entnehmen. Die Patientendaten sind in Tabelle 4 und die vorbekannten sowie ITS-assoziierten Komorbiditäten in Tabelle 5 angegeben. Anschließend werden die Diagnosen und der klinische Verlauf der Intensivpatienten erläutert.

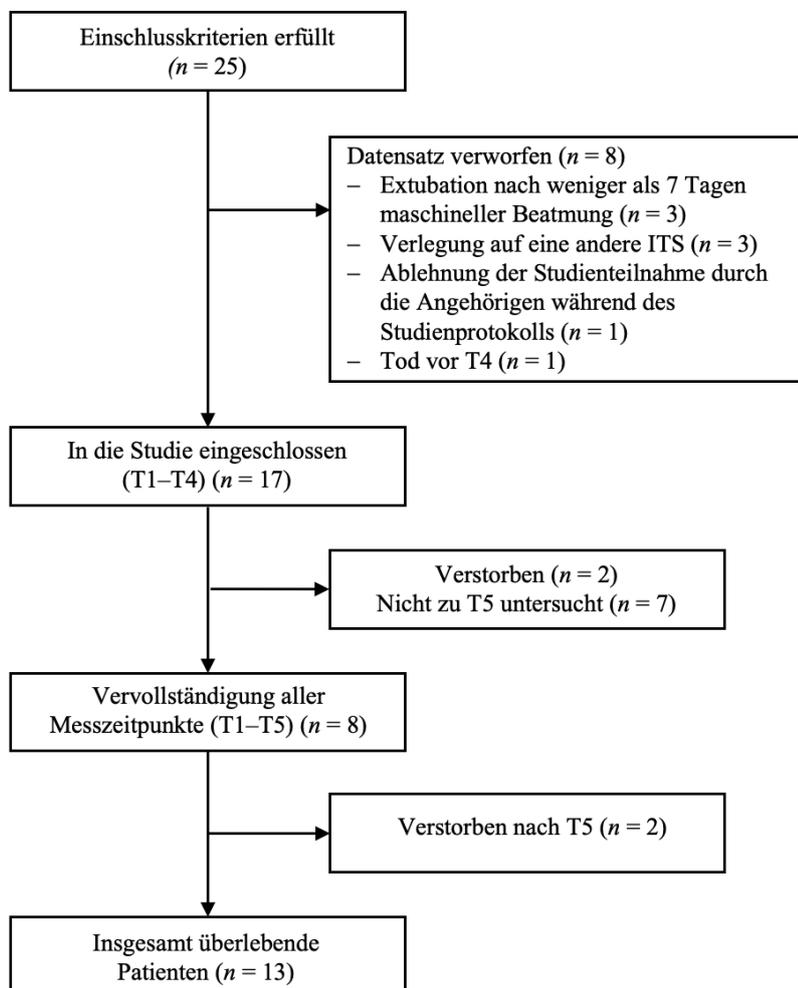


Abbildung 6: Rekrutierung der Intensivpatienten

Flussdiagramm der Patientenrekrutierung auf der Intensivstation (ITS) mit Anzahl (n) der Patienten.

Nr.	Alter	Geschlecht	Aufnahmediagnose	Beatmungsdauer	ITS Aufenthalt	Bilanz * ml
1	55	m	Rechtsseitige intracerebrale Blutung mit Ventrikeleinbruch	49	49	790.00 ± 361.92
2	71	m	Status epilepticus	44	44	795.00 ± 215.65
3	79	m	Linksseitige intracerebrale Blutung durch ein rupturiertes Aneurysma	139	140	1122.29 ± 726.75
4	63	m	Linksseitige intracerebrale Blutung mit Ventrikeleinbruch	7	17	332.43 ± 414.86
5	73	w	Bakterielle Meningitis durch Streptokokkus pneumoniae	9	22	655.93 ± 316.31
6	43	m	Schädel-Hirn-Trauma	26	26	-21.57 ± 442.26
7	59	m	Thrombose der A. basilaris	20	31	412.76 ± 236.59
8	71	w	Rechtsseitige intracerebrale Blutung mit Ventrikeleinbruch	36	36	497.14 ± 348.38
9	65	m	Rechtsseitige intracerebrale Blutung mit Ventrikeleinbruch	25	25	1160.43 ± 591.35
10	79	m	Traumatisches linksseitiges Subduralhämatom	18	22	867.00 ± 158.49
11	73	w	Rechtsseitige intracerebrale Blutung mit Mittellinienverlagerung	7	23	794.29 ± 113.54
12	69	w	Cerebrale Ischämie durch Verschluss der linken A. cerebri media	12	20	993.71 ± 473.28
13	53	m	Cerebrale Ischämie durch Verschluss der rechten A. cerebri media	26	26	380.57 ± 320.26
14	83	w	Cerebrale Ischämie durch Verschluss der linken A. carotis communis	8	10	1455.43 ± 335.76
15	78	m	Rechtsseitige intracerebrale Blutung mit Ventrikeleinbruch	12	12	253.09 ± 313.16
16	70	m	Rechtsseitige intracerebrale Blutung mit Ventrikeleinbruch	11	32	682.06 ± 217.78
17	42	w	Cerebrale Ischämie durch Verschluss der rechten A. cerebri media	27	27	739.86 ± 92.60

Tabelle 4: Kollektiv der Intensivpatienten

Kollektiv der Intensivpatienten mit Patientenummer (Nr.), Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung, Geschlecht männlich (m) oder weiblich (w), Aufnahmediagnose, Beatmungsdauer in Tagen, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS) in Tagen sowie Flüssigkeitsbilanz in 24 Stunden gemittelt über 7 Tage in Mittelwert ± SEM.

** Perspiratio sensibilis und insensibilis nicht einberechnet.*

Komorbidität	n	ITS-assoziierte Komorbidität	n
Arterielle Hypertonie	17	Pneumonie	11
Koronare Herzkrankheit	3	Ventrikulitis	2
Chronische obstruktive Lungenerkrankung	2	Harnwegsinfekt	5
Asthma bronchiale	1	Nierenversagen	2
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1		
Malignes Melanom	1		
Epilepsie	1		
Diabetes mellitus	4		
Bronchialkarzinom	1		
Psoriasis vulgaris	1		
Glaukom	1		
Posttraumatische Belastungsstörung	1		

Tabelle 5: Kollektiv der Intensivpatienten. Komorbiditäten und ITS-assoziierte Komorbiditäten

Vorbekannte Komorbiditäten der Intensivpatienten sowie Komorbiditäten in Assoziation mit der Behandlung auf der Intensivstation (ITS) und Anzahl (n) der jeweils betroffenen Patienten.

Patient Nr. 1

55-jähriger Patient mit Thalamusblutung und Ventrikeleinbruch rechts. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen soporösen Patienten, der auf Schmerzreiz mit dem Anziehen der rechten Extremitäten reagierte. Die Pupillen waren anisokor, Korneal- und Lichtreflex waren beidseits vorhanden. Blickwendung nach links, das Babinskizeichen war links positiv. Es erfolgte eine sofortige orotracheale Intubation. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient eine Pneumonie und Ventrikulitis. Der Patient wurde insgesamt über 49 Tage maschinell beatmet. Zum Zeitpunkt der Entlassung war der Patient wach und kooperativ, kommunizierte nonverbal, konnte jedoch nicht erfolgreich vom Beatmungsgerät entwöhnt werden.

Patient Nr. 2

71-jähriger Patient mit Vigilanzminderung bei bekannter Epilepsie, am ehesten aufgrund unzureichender Medikamenteneinnahme und infektgetriggert bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen zunächst soporösen Patienten, der im Verlauf schnell wieder aufklarte. In der Bildgebung wurden ein Infarkt- oder Blutungsgeschehen ausgeschlossen. Ein Elektroenzephalogramm zeigte Zeichen einer erhöhten Anfallsbereitschaft rechts frontotemporal. Wenige Stunden nach Aufnahme wurde der Patient aufgrund zunehmender global respiratorischer Insuffizienz intubationspflichtig. Der Patient wurde insgesamt über 44 Tage maschinell beatmet. Die Analgosedierung konnte im Verlauf beendet werden. Extubationsversuche misslungen aufgrund von schnell einsetzender respiratorischer Globalinsuffizienz. Der Patient wurde zum Weaning und zur Rehabilitation verlegt.

Patient Nr. 3

79-jähriger Patient mit ausgedehnter Subarachnoidalblutung und linksseitiger intracerebraler Einblutung aus einem Aneurysma der Arteria (A.) communicans anterior. Bei 7 Punkten in der Glasgow Coma Scale erfolgte eine umgehende orotracheale Schutzintubation durch den Notarzt. Nach operativer Versorgung des Aneurysmas wurde der Patient auf die ITS verlegt. Die Blutung resorbierte sich zeitgerecht. Bei beginnendem hydrocephalen Aufstau wurde zusätzlich ein ventrikuloperitonealer Shunt implantiert. Der Patient wurde insgesamt über 139 Tage maschinell beatmet. Das Weaning gestaltete sich erschwert, doch der Patient wurde im

Verlauf zunehmend kontaktfähig und pulmonal stabil, sodass er ohne maschinelle Beatmung zu Rehabilitation verlegt werden konnte.

Patient Nr. 4

63-jähriger Patient mit Stammganglienblutung links und Ventrikelriss. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen somnolenten Patienten mit rechtsseitiger Hemiplegie. Es erfolgte eine konservative Therapie auf der ITS. Der Patient wurde insgesamt über 7 Tage maschinell beatmet und anschließend in eine Rehabilitationsklinik verlegt.

Patient Nr. 5

73-jährige Patientin mit bakterieller Meningitis und Nachweis von Streptococcus pneumoniae im Liquor auf dem Boden einer chronischen Mastoiditis. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte eine somnolente Patientin mit erloschenen Schutzreflexen, woraufhin eine Schutzintubation und Analgosedierung erfolgten. Die Behandlung erfolgte mittels intravenöser Antibiotikatherapie und einer Mastoidektomie im Verlauf. Die Analgosedierung konnte schrittweise reduziert werden. Die Patientin wurde insgesamt über 9 Tage maschinell beatmet. Bei Entlassung in die Rehabilitation war die Patientin an der Bettkante mobil.

Patient Nr. 6

43-jähriger Patient nach Verkehrsunfall mit schwerem Schädel-Hirntrauma. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen intubiert beatmeten und tief analgosedierten Patienten mit Pupillendifferenz. In der Bildgebung zeigte sich eine Subarachnoidalblutung links temporoparietal und rechts parietal, eine intracerebrale Blutung links temporal mit diffus-axonalem Schaden. Begleitend lagen eine Rippenserien- und Acetabulumfraktur vor. Insgesamt wurde der Patient über 26 Tage maschinell beatmet. Bei Entlassung in die Rehabilitation war der Patient wach, kontaktfähig und zeigte seitengleiche Spontanmotorik. Intermittierend musste eine nicht-invasive Beatmung eingesetzt werden.

Patient Nr. 7

59-jähriger Patient mit akutem Verschluss der proximalen A. basilaris und darauffolgender Thrombektomie. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte eine

leichtgradige Hemiparese zunächst der linken, dann der rechten Seite, gefolgt von einer plötzlichen, deutlichen Vigilanzminderung mit schwimmenden Bulbi, Blickrichtungsnystagmus nach links, Dysarthrie, positivem Babinski-Zeichen beidseits und zunehmender Dyspnoe bis Apnoe. Insgesamt wurde der Patient über 20 Tage maschinell beatmet. Das Weaning gelang nicht. Bei Entlassung in eine Rehabilitationsklinik lag eine Tetraparese vor.

Patient Nr. 8

71-jährige Patientin mit Stammganglienblutung rechts und Ventrikelriss. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen Neglect nach links, eine faziale Mundastschwäche links, Parese des N. abducens links, seitengleiche Pupillen mit fehlender Lichtreaktion, Dysarthrie positives Babinski-Zeichen links, eine brachiofazial betonte, sensomotorische Hemiparese links vor. Bei unzureichenden Schutzreflexen und zunehmender Vigilanzminderung erfolgte eine orotracheale Intubation. Insgesamt wurde die Patientin über 36 Tage maschinell beatmet. Das Weaning gelang nicht. Bei Entlassung in eine Rehabilitationsklinik war die Patientin wach, allerdings nicht kontaktfähig. Es lag eine Tetraparese bei beidseits negativem Babinski-Zeichen vor.

Patient Nr. 9

65-jähriger Patient mit Stammganglienblutung rechts und Ventrikelriss. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen somnolenten Patienten mit Dysarthrie, einer Hemiparese links, positivem Babinski-Zeichen links sowie Blickwendung nach rechts. Der Patient wurde umgehend endotracheal intubiert. Es erfolgte eine konservative Therapie, die Blutung zeigte zeitgerechte Resorption. Insgesamt wurde der Patient über 25 Tage maschinell beatmet. Das Weaning gelang nicht. Bei Verlegung in die Rehabilitationsklinik war der Patient wach und kontaktfähig. Es lag eine linksseitige Hemiparese vor.

Patient Nr. 10

79-jähriger Patient nach Sturzereignis mit akutem Subduralhämatom links parietooccipital und linksseitiger Kalotten- sowie Felsenbeinfraktur. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen zunächst ansprechbaren Patienten mit zunehmender Vigilanzminderung. Es erfolgte eine orotracheale Schutzintubation. Das Hämatom wurde operativ entlastet, zeigte sich in der Verlaufskontrolle jedoch nicht rückläufig.

Die Aufweckversuche waren mehrfach frustan. Insgesamt wurde der Patient über 18 Tage maschinell beatmet. Nach 22 Tagen intensivmedizinischer Behandlung verstarb der Patient.

Patient Nr. 11

73-jährige Patientin mit Stammganglienblutung rechts und Mittellinienverlagerung. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte eine wache, orientierte Patientin mit hochgradiger sensomotorischer Hemiparese links sowie einer Blickwendung nach rechts. Aufgrund großer Aspirationsgefahr erfolgte eine orotracheale Schutzintubation. Bei zeitgerechter Resorption der Blutung und rückläufigem perifokalem Ödem konnte die Patientin auf eine Normalstation verlegt werden. Insgesamt wurde die Patientin über 7 Tage maschinell beatmet. Bei Entlassung in eine Rehabilitationsklinik lag eine linksseitige Hemiplegie mit Neglect nach links sowie Dysarthrie vor.

Patient Nr. 12

69-jährige Patientin mit kardialen und cerebralen Infarktgeschehen durch Verschluss der A. cerebri media links. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte eine soporöse Patientin mit einer Hemiplegie rechts, einem Spontannystagmus nach links, intaktem abgeschwächtem Kornealreflex bei intaktem Pupillenreflex beidseits und ein positives Babinski-Zeichen rechts. Aufgrund fehlender Schutzreflexe erfolgte eine orotracheale Intubation. Im Verlauf erlitt die Patientin einen weiteren Herzinfarkt sowie einen pulmonalen Infekt mit Fieber. Es wurde ein palliatives Konzept eingeleitet. Die Patientin konnte vom Respirator abtrainiert werden. Insgesamt wurde die Patientin über 12 Tage maschinell beatmet. Nach 20 Tagen intensivmedizinischer Behandlung verstarb die Patientin.

Patient Nr. 13

53-jähriger Patient mit Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media rechts bei bekannter Hyperkoagulopathie. Der körperliche Aufnahmebefund zeigte einen wachen, allseits orientierten Patienten mit Dysarthrie, Neglect nach links, fazialer Mundastschwäche links und hochgradiger sensomotorischer Hemiparese linksseitig. Es erfolgte eine Thrombektomie mit lokaler Lysetherapie. Insgesamt wurde der Patient über 26 Tage maschinell beatmet. Die Analgosedierung wurde schrittweise beendet.

Das Weaning war nicht erfolgreich. Bei Entlassung in eine Rehabilitationsklinik lag linksseitig eine Hemiparese sowie diskrete Mundastschwäche vor.

Patient Nr. 14

83-jährige Patientin mit Verschluss der A. carotis communis links mit ausgedehntem Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri media links. Der Untersuchungsbefund zeigte eine soporöse Patientin, die auf Schmerzreize mit dem Öffnen der Augen reagierte. Die Extremitäten wurden nicht bewegt. Es wurde eine Schutzintubation durchgeführt. Trotz Beendigung der Analgosedierung im Verlauf präsentierte sich die Patientin weiterhin komatös mit fehlenden Schutzreflexen. Nach dem mutmaßlichen Wunsch der Patientin wurde im Konsens mit den Angehörigen auf ein palliatives Regime umgestellt. Insgesamt wurde die Patientin über 8 Tage maschinell beatmet. Die Patientin verstarb nach insgesamt 10 Tagen intensivmedizinischer Behandlung.

Patient Nr. 15

78-jähriger Patient, der komatös vorgefunden und über den Schockraum in die Klinik gebracht wurde. Bei Aufnahme war der Patient sediert, intubiert und beatmet. Die Kornealreflexe waren beidseits abgeschwächt. Radiologisch wurden eine Thalamusblutung mit Ventrikeleinbruch und ein Aneurysma im Bereich der A. vertebralis links detektiert, woraufhin zwei externe Ventrikeldrainagen angelegt wurden. Bei vorliegender Patientenverfügung mit den Angehörigen wurde zunächst eine konservative Intensivtherapie fortgeführt. Bei ausbleibender adäquater Reaktion nach einer Sedierungspause von 5 Tagen wurde auf ein palliatives Konzept umgestellt. Insgesamt wurde der Patient über 12 Tage maschinell beatmet. Der Patient verstarb 12 Tage nach der stationären Aufnahme.

Patient Nr. 16

70-jähriger Patient mit intracerebraler Blutung. Klinisch bot der Patient eine Hemiplegie links mit einem Herdblick nach rechts oben und lediglich auf stärksten Schmerzreiz erweckbar. Das Babinski-Zeichen war links positiv. Bei zunehmender Eintrübung erfolgte eine endotracheale Schutzintubation. In der CT des Schädels zeigte sich eine Stammganglienblutung rechts mit Ventrikeleinbruch, die mit Ventrikeldrainage versorgt wurde. Nach 11 Tagen konnte der Patient erfolgreich extubiert und später in stabilem Allgemeinzustand in die Rehabilitationsklinik verlegt werden.

Patient Nr. 17

42-jährige Patientin mit cerebraler Ischämie. Der Untersuchungsbefund zeigte eine wache Patientin mit Dysarthrie, fazialer Mundastschwäche links und leichtgradiger sensomotorischer Hemiparese links. Radiologisch konnte ein Thrombus in der rechten A. carotis interna und ein Verschluss der A. cerebri media rechts nachgewiesen werden. Es erfolgten eine systemische Lysetherapie und Intubation mit Analgosedierung zur interventionellen Therapie und eine Verlegung auf die ITS. Im Verlauf zeigte sich eine zunehmende Infarktdemarkation mit raumfordernder Wirkung und in der Echokardiographie ein persistierendes Foramen ovale. Bei einer erneuten computertomographischen Kontrolle zeigte sich das Infarktödem rückläufig und die Analgosedierung konnte beendet werden. Insgesamt wurde die Patientin über 27 Tage maschinell beatmet. Das Weaning gestaltete sich erschwert und war bis zum Zeitpunkt der Entlassung in die Rehabilitationsklinik nicht erfolgreich.

2. Gesunde Kontrollprobanden

Die gesunden Kontrollprobanden wurden durch Aushänge oder mündliche Empfehlung im klinischen oder universitären Umfeld rekrutiert und in den Räumlichkeiten des Universitätsklinikum Gießen untersucht. Voraussetzung für den Einschluss eines gesunden Kontrollprobanden waren eine unauffällige körperliche und klinisch-neurologische Untersuchung, eine leere Anamnese für neuromuskuläre Erkrankungen und vollständige Mobilität. Die Probanden wurden alters- und geschlechtsgematcht zum Patientenkollektiv ausgewählt. Die freiwillige Teilnahme wurde durch eine schriftliche Einverständniserklärung festgehalten.

Es wurden erfolgreich $N=7$ gesunde Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen und fünfmalig innerhalb einer Woche untersucht. Unter den Teilnehmern waren 4 Männer und 3 Frauen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Probanden 66-86 Jahre alt, der Mittelwert betrug 75 ± 3 Jahre (Mittelwert \pm SEM). Das Alter der Männer betrug 76 ± 4 Jahre, das Alter der Frauen betrug 74 ± 6 Jahre.

C. Hochauflösende Muskelsonographie

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

Untersucht wurden beidseits der M. biceps brachii, die Musculi (Mm.) flexores superficiales antebrachii, der M. rectus abdominis, M. rectus femoris sowie der M. tibialis anterior. Die oberflächlichen Flexoren des Unterarmes (Mm. flexores superficiales antebrachii) wurden als anatomisch-funktionelle Einheit für den Ultraschall und für die vorliegende Arbeit zusammengefasst.

Die Aufnahmen der Muskelsonographie erfolgten in entspannter Liegeposition in Rückenlage mit ausgestreckten Extremitäten in Supinationsstellung [4]. Die Patienten wurden in Rücksprache und mit Hilfe des Pflegepersonals gelagert. Hierbei musste für das Patientenwohl gelegentlich auf eine optimale Lagerung verzichtet werden. Dislokationen von Beatmungsschläuchen und Gefäßzugängen wurden strengstens vermieden.

Für die Erfassung der Muskulatur wurde wie in der Vorstudie von Arts ein Schallfenster mit der Eindringtiefe von 4.0 cm festgelegt [4]. Die Ausrichtung der Sonde wurde so definiert, dass radial im Bildschirm rechts erschien. Das Auflegen des Schallkopfes erfolgte lotrecht und ohne Druck [37,83]. Auf ein ausreichendes Maß von Schallgel wurde geachtet. Kippungen des Schallkopfes wurden vermieden, da bereits bei wenigen Grad vom Lot abweichend Echogenitätsveränderungen registriert werden, die zu falsch-negativen Ergebnissen mit echoärmerem Bild führen können, da nicht mehr alle reflektierten Schallwellen vom Schallkopf registriert werden [66]. Orthogonalität war gegeben, wenn das Knochenecho und die zugehörigen Muskelfaszien klar abgrenzbar zu sehen waren. Der Fokus des Bildes wurde auf die Höhe der Ober- und Untergrenze des zu untersuchenden Muskels gelegt. Die Verstärkung und der Tiefenausgleich wurden mittels Realtime iSCAN (AutoSCAN) automatisch optimiert [93]. Somit wurde für den jeweiligen Muskel ein eigener, reproduzierbarer Standard für den Verlauf der Messungen festgelegt.

Für die Platzierung der Sonde existieren bereits etablierte Positionen. Die Messpositionen sind Tabelle 6 zu entnehmen. Die darauffolgenden Abbildungen 7-11

zeigen sonographische Bilder von jedem Muskel in der Standardschnittebene, der im Rahmen der Studie untersucht wurde.

Muskel bzw. Muskelgruppe	Schallkopfposition
M. rectus abdominis	2 cm oberhalb des Nabels
M. biceps brachii	2/3 der Distanz zwischen Acromion und Ellenbeuge
Mm. flexores superficiales antebrachii	2/5 der Distanz zwischen Ellenbeuge und distalem Ende des Radius
M. rectus femoris	1/2 Distanz von der Spina iliaca anterior superior zur Oberkante der Patella
M. tibialis anterior	1/4 der Distanz zwischen dem Unterrand der Patella und des Malleolus lateralis

Tabelle 6: Standardpositionen für die Muskelsonographie

Empfohlene Schallkopfposition für den untersuchten Muskel (M) bzw. die Muskelgruppe (Mm.) beim Muskelultraschall [5,4,40,66].

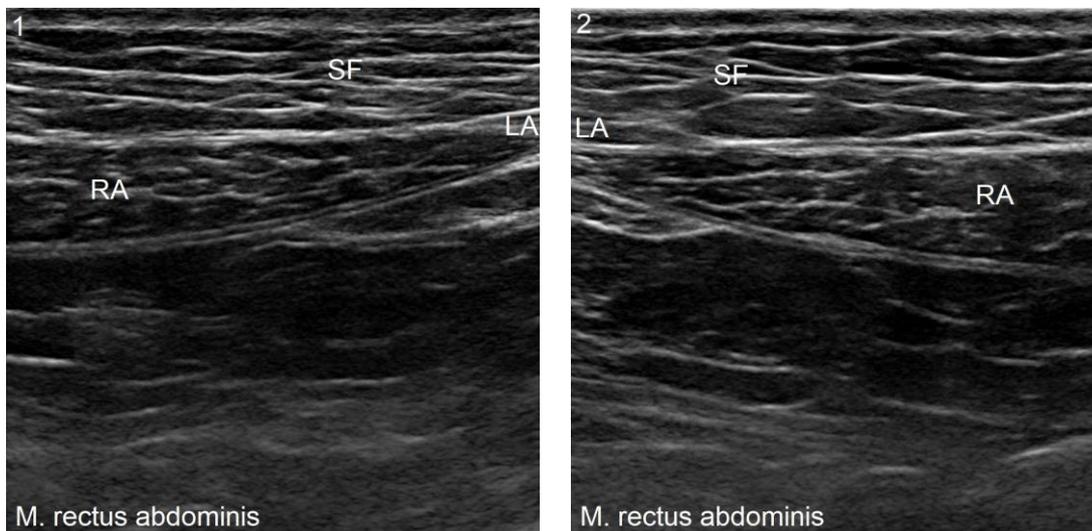


Abbildung 7: M. rectus abdominis in Standardschnittebene

M. rectus abdominis (RA) in Standardschnittebene jeweils links (1) und rechts (2) des Überganges in die Linea alba (LA) mit darüberliegendem subkutanen Fettgewebe (SF).

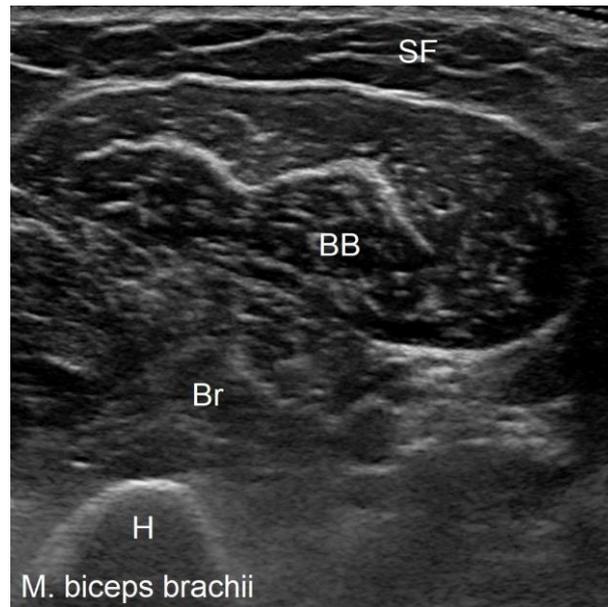


Abbildung 8: M. biceps brachii in Standardschnittebene

M. biceps brachii (BB) in Standardschnittebene. Ebenfalls zu sehen sind der M. brachialis (Br), das subkutane Fettgewebe (SF) sowie der Humerus (H) mit echoreicher Kontur und dorsaler Schallauslöschung.

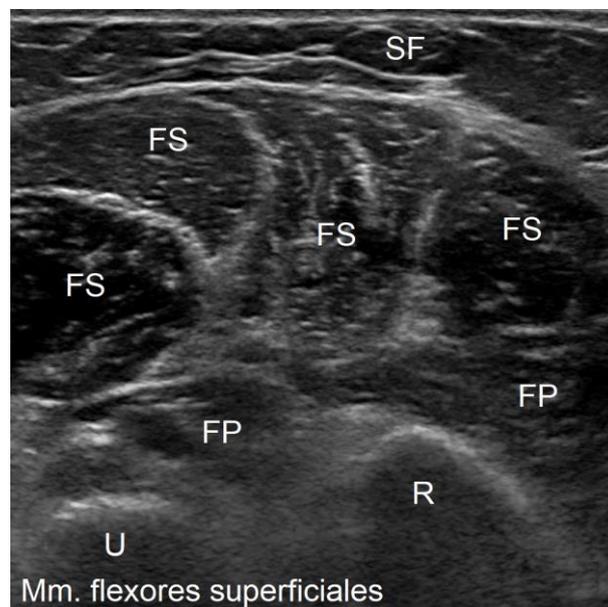


Abbildung 9: Mm. flexores superficiales antebrachii in Standardschnittebene

Oberflächliche Flexoren des Unterarms (Mm. flexores superficiales antebrachii; FS) in Standardschnittebene. Ebenfalls zu sehen sind die tiefen Flexoren des Unterarms (Mm. flexores profundi antebrachii; FP), das subkutane Fettgewebe (SF) sowie die Ulna (U) und der Radius (R) mit echoreicher Kontur und dorsaler Schallauslöschung.

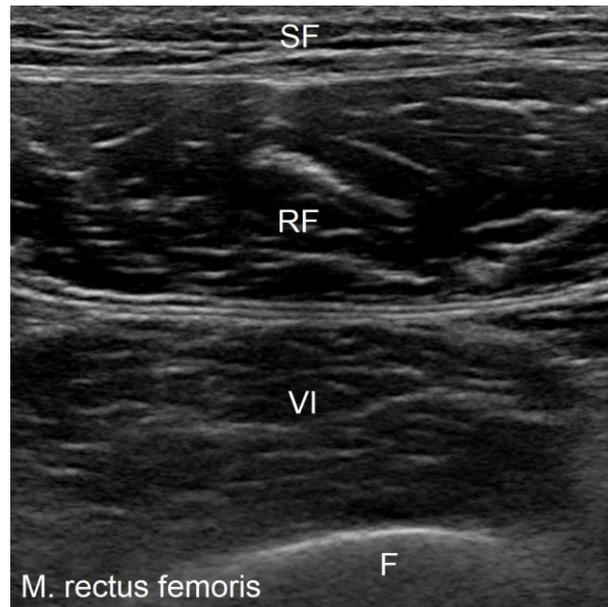


Abbildung 10: M. rectus femoris in Standardschnittebene

M. rectus femoris (RF) in Standardschnittebene. Ebenfalls zu sehen sind der M. vastus intermedius (VI), das subkutane Fettgewebe (SF) sowie der Femur (F) mit echoreicher Kontur und dorsaler Schallauslöschung.

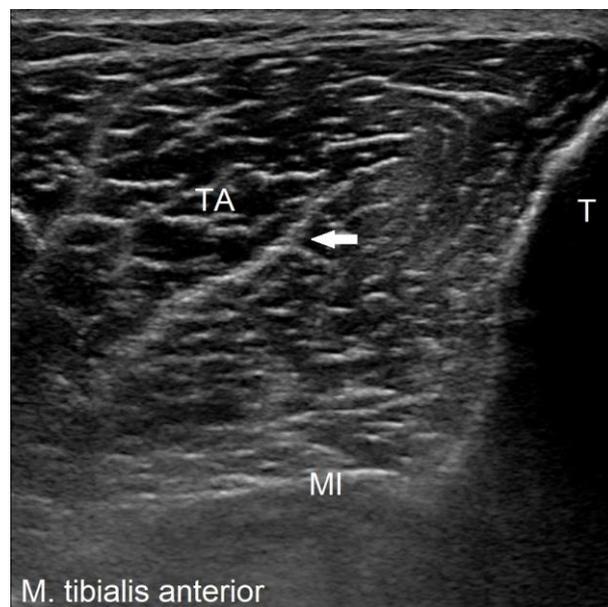


Abbildung 11: M. tibialis anterior in Standardschnittebene

M. tibialis anterior (TA) in Standardschnittebene. Ebenfalls zu sehen sind die Membrana interossea (MI) und die Tibia (T) mit echoreicher Kontur und dorsaler Schallauslöschung. Die Aponeurose (Pfeil) ist typisch für den M. tibialis anterior.

Zu jedem Messzeitpunkt (T1-T5) wurden von jedem Muskel drei Aufnahmen angefertigt. Der Schallkopf wurde jeweils erneut unter den zuvor beschriebenen Bedingungen auf die korrekte Position gebracht. Somit entstanden stets drei voneinander unabhängige Abbildungen. Die B-Bilder wurden vom Ultraschallgerät heruntergeladen.

Die Auswertung der Echogenität der Muskelsonographie bzw. die Grauwertanalyse der B-Bilder erfolgte über ein Bildbearbeitungsprogramm („Corel Photo-Paint X6“, Version 16.0.0.707, © 2012, Corel Corporation) in 8-bit-Auflösung. Es wurde nach der „trace method“ [110] eine ROI ausgewählt [4]. Die Markierung erfolgte innerhalb des Epimysiums. Für diesen Bereich errechnete das Programm mit der zugehörigen Funktion das Grauwert histogramm mit den Enden 0 (schwarz) bis 255 (weiß). Der Mittelwert der Graustufen wurde automatisch angegeben. Dieses Verfahren wurde für alle drei Bilder eines einzelnen Muskels am jeweiligen Messtag angewandt. Aus den drei Mittelwerten wurde der Mittelwert berechnet, der schließlich in die statistische Berechnung einging. Im speziellen Fall des M. rectus abdominis wurden jeweils drei Bilder der rechten und der linken Körperhälfte angefertigt und der Mittelwert von rechts und links für den Messtag zusammengefasst, um die Echogenität der dazwischenliegenden Linea alba nicht einzubeziehen. Die Abbildung 12 zeigt ein Beispiel für die Markierung des zu untersuchenden Bereichs am M. biceps brachii, Abbildung 13 zeigt das zugehörige Grauwert histogramm.

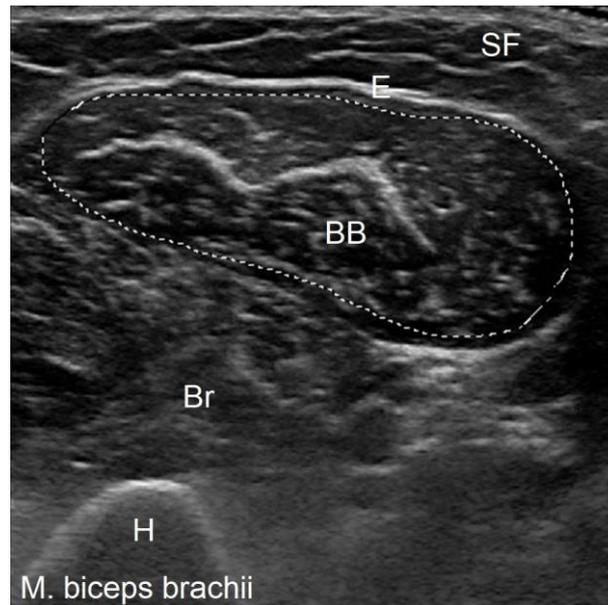


Abbildung 12: Markierung für die Grauwertanalyse am Beispiel des M. biceps brachii

M. biceps brachii (BB) in Standardschnittebene. Ebenfalls zu sehen sind der M. brachialis (Br), das subkutane Fettgewebe (SF) sowie der Humerus (H) mit echoreicher Kontur und dorsaler Schallauslöschung. Für die Grauwertanalyse erfolgte die Markierung um den vollständigen Muskel innerhalb des Epimysiums (E).

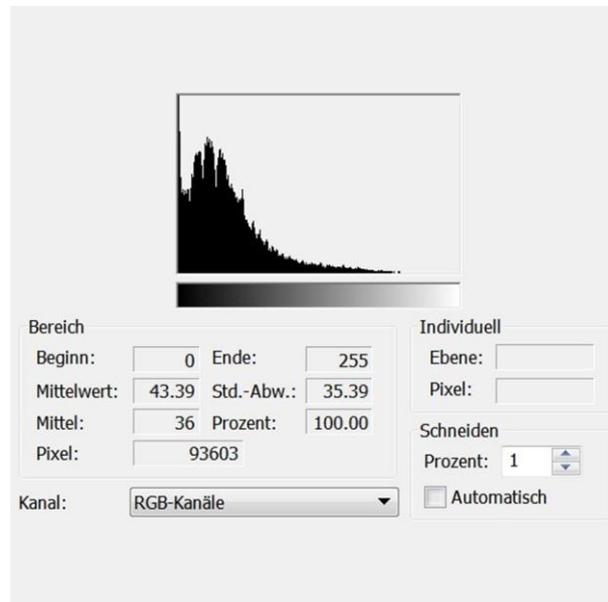


Abbildung 13: Grauerthistogramm am Beispiel des M. biceps brachii

Grauerthistogramm des M. biceps brachii (siehe Abbildung 12). Das Computerprogramm zeigt für den markierten Bereich die Graustufen als Kurvenverlauf mit den Enden 0 = schwarz (links) und 255 = weiß (rechts). Für die statistische Berechnung wurde der Mittelwert herangezogen.

D. Hochauflösende Nervensonographie

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

Untersucht wurden beidseits der N. tibialis, N. peroneus sowie N. suralis.

Die Aufnahmen der Nervensonographie erfolgten wie bei der Muskelsonographie in entspannter Liegeposition in Rückenlage mit ausgestreckten Extremitäten in Supinationsstellung [4]. Um einen besseren Zugang zur Fossa poplitea und somit zum N. tibialis und zu erhalten, wurden die Beine der Teilnehmer auf ein festes Schaumstoffkissen der Größe 40x20x20 cm gelegt. Die Patienten wurden in Rücksprache und mit Hilfe des Pflegepersonals gelagert.

Die initiale Eindringtiefe des Schallfensters betrug für den N. tibialis 4.0 cm, für den N. peroneus 2.5 cm und für den N. suralis 1.5 cm. Für eine optimale Darstellung der Nerven und Abgrenzung des Epineurium abhängig vom umliegenden Weichteilgewebe wurde diese Einstellung bei Bedarf individuell angepasst.

Der Fokus des Bildes wurde auf die Höhe der Ober- und Untergrenze des zu untersuchenden Nervs gelegt. Die Verstärkung und der Tiefenausgleich wurden mittels Realtime iSCAN (AutoSCAN) als Funktion des Ultraschallgerätes automatisch optimiert (PHILIPS 2019). Mit der Messfunktion („trace function“) des Gerätes wurde der Nerv innerhalb des Epineuriums umfahren und die Nervenquerschnittsfläche (CSA-Wert) in mm² berechnet.

Wie bei den Muskeln wurde auch für die Nervensonographie ein definierter Standard für die Sonde und Messposition eingehalten. Der N. peroneus wurde am Caput fibulae und der N. tibialis in der Fossa poplitea untersucht [129]. Für den N. suralis wurde aufgrund der Lagerungsproblematik eine distale Position oberhalb des Malleolus lateralis gewählt [11]. Die Abbildungen 14-16 zeigen sonographische Bilder von jedem untersuchten Nerv in der Standardschnittebene.

Zu jedem Messzeitpunkt (T1-T5) wurden von den einzelnen Nerven drei Aufnahmen angefertigt und die Nervenquerschnittsfläche vermessen. Der Schallkopf wurde jeweils erneut unter den zuvor beschriebenen Bedingungen auf die korrekte Position gebracht. Somit entstanden stets drei voneinander unabhängige Abbildungen. Aus diesen drei Bildern wurde der CSA-Mittelwert berechnet.

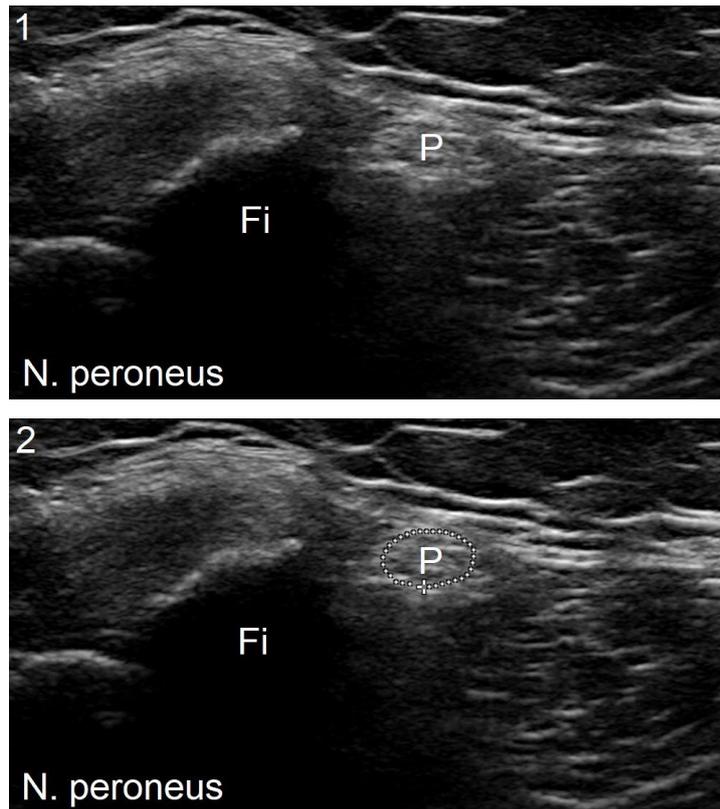


Abbildung 14: N. peroneus in Standardschnittebene

N. peroneus (P) im Querschnitt am Caput fibulae jeweils ohne (1) und mit (2) Umrandung bei der Vermessung („trace function“) am Ultraschallgerät. Zudem ist die Fibula (Fi) mit echoreicher Kontur und dorsaler Schallauslöschung zu sehen.

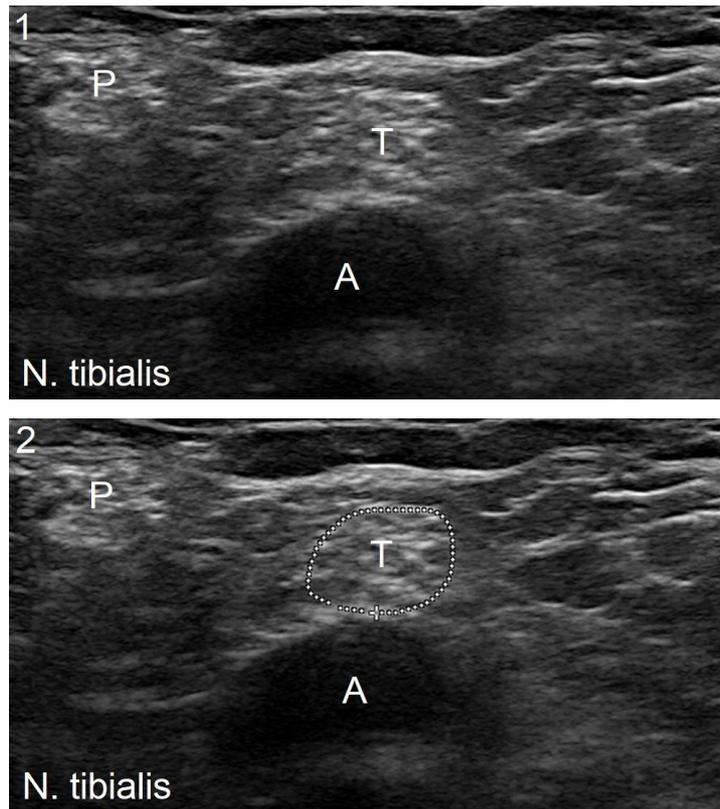


Abbildung 15: N. tibialis in Standardschnittebene

N. tibialis (T) im Querschnitt in der Fossa poplitea jeweils ohne (1) und mit (2) Umrandung bei der Vermessung („trace function“) am Ultraschallgerät. Zudem sind die A. poplitea (A) und der N. peroneus (P) zu sehen.

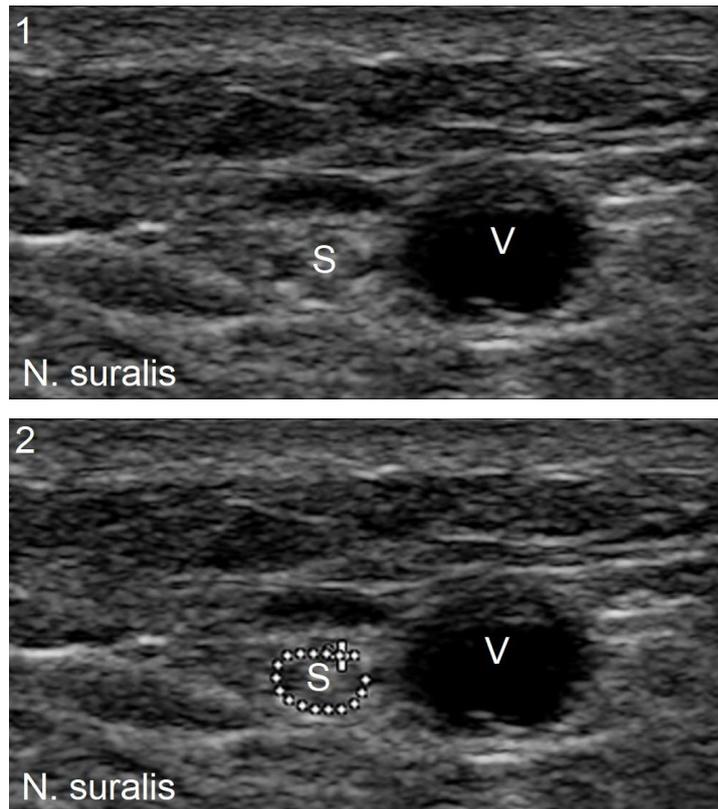


Abbildung 16: N. suralis in Standardschnittebene

N. suralis (S) im Querschnitt am Malleolus lateralis jeweils ohne (1) und mit (2) Umrandung bei der Vermessung („trace function“) am Ultraschallgerät. Zudem ist die Begleitvene (V) zu sehen. Aufgrund des oberflächlichen Verlaufs wurde am Ultraschallgerät die Eindringtiefe reduziert.

E. Elektroneurographie

Die ENG wurde mit einem mobilen Gerät („Nicolet Viking“, Natus Medical, Middleton, WI, USA) durchgeführt. Untersucht wurde der N. tibialis beidseits.

Die Ableitelektrode (schwarz) wurde in das Fußgewölbe über den M. abductor hallucis brevis und den M. flexor hallucis brevis und die Referenzelektrode (rot) wurde auf das Großzehengrundgelenk als elektrisch inaktiven Knochenvorsprung angebracht. Die Erdelektrode (grün) befand sich auf dem Fußrücken, zwischen Ableit- und Referenzelektrode.

Die Stimulation erfolgte bipolar mit einem Reizblock. Der erste Stimulationspunkt war am Sprunggelenk über dem Nerven, seitlich des Malleolus medialis in einem definierten Abstand von 9 cm oberhalb der Ableitelektrode. Die Stimulationsdauer betrug 0.2 ms. Die Stimulation in mA wurde in langsamen Schritten gesteigert, bis keine Amplitudenzunahme des MSAP mehr zu verzeichnen war. Anschließend wurden weitere 10–20 % der Intensität hinzugefügt, um eine supramaximale Stimulation zu erreichen. Der zweite Stimulationspunkt befand sich in der Fossa poplitea. Auch hier erfolgte eine supramaximale Reizung. Der Abstand zwischen den Stimulationspunkten wurde vermessen. Die Markierungen der Potentiale wurden auf dem Bildschirm jeweils auf den Beginn des Antwortpotentials und auf die negative und positive Spitze (peak-to-peak-Amplitude) geschoben und das Gerät berechnete die DML, die Amplitude des MSAP und die NLG [12], siehe Abbildung 17 und Tabelle 7.

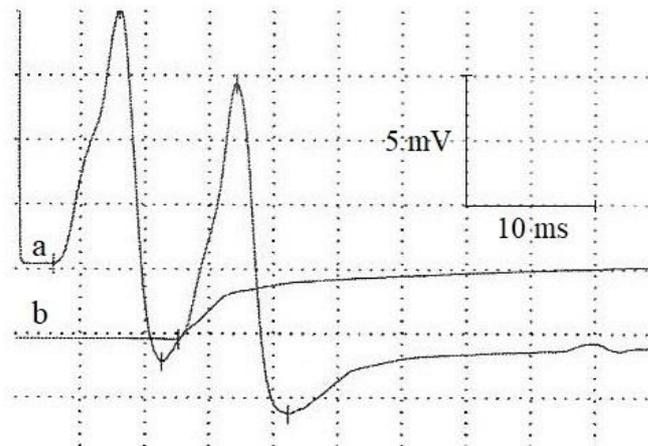


Abbildung 17: Motorische Neurographie eines gesunden N. tibialis

Motorische Neurographie des N. tibialis. Biphasisches Muskelsummenaktionspotential (MSAP) des N. tibialis rechts einer gesunden 29-jährigen Frau, gemessen an Malleolus medialis (a) und Fossa poplitea (b).

x-Achse: Kippung in ms

y-Achse: Verstärkung in mV

N. tibialis motorisch rechts	DML ms	MSAP mV	NLG m/s
Malleolus medialis - M. abductor hallucis brevis	2.93	16.4	
Fossa poplitea – M. abductor hallucis brevis	12.6	15.4	44.0

Tabelle 7: Messwerte der motorischen Neurographie eines gesunden N. tibialis

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

F. Laborchemische Untersuchungen

Die Blutentnahme erfolgte bei den Intensivpatienten über bereits bestehende Gefäßzugänge. Die Routineblutentnahme wurde nach Möglichkeit mit dem Messzeitpunkt koordiniert, sodass hier kein zusätzliches Infektionsrisiko bestand und zusätzlicher Blutverlust vermieden wurde. Die Blutproben wurden durch das ansässige Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen ausgewertet. Die untersuchten Laborparameter und jeweiligen Referenzwerte sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Laborparameter	Referenzwert	SI-Einheit
HbA1c	4.0 – 6.3	%
Glucose	60-110	mg/dl
Lactat	0.5 – 2.2	mMol/l
Pyruvat	3.6 – 5.9	mg/l
CK	12 – 140	U/l
Cholesterin	120 – 220	mg/dl
HDL	50 – 80	mg/dl
LDL	65 – 150	mg/dl
Triglyceride	55 – 245	mg/dl
LPA	0 – 30	mg/dl
C-Peptid	0.9 – 4.0	ng/ml
IL 6	0 – 50	pg/ml
PCT	0 – 0.5	µg/l

Tabelle 8: Untersuchte Laborparameter

Untersuchte Laborparameter mit Referenzwert und SI-Einheit. Kreatininkinase (CK), high-density-lipoprotein (HDL), low-density-lipoprotein (LDL), Lipoprotein a (LPA), Interleukin 6 (IL 6), Procalcitonin (PCT).

G. Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software „SPSS Statistics“ (IBM, Version 23.0 für Windows) durchgeführt.

Um die Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov Koeffizient berechnet. Entsprechend wurde parametrische (t-Test) oder nicht-parametrische Statistik (Mann-Whitney-Test) angewandt. Eine ANOVA für Messwiederholungen wurde durchgeführt, um eine Veränderung über die Zeit feststellen zu können. Diese Berechnung erfolgte für die Grauwerte der Muskeln, die CSA-Werte der Nerven und die MSAP-Werte des N. tibialis. Patienten- und Probandendaten galten hierbei als Hauptfaktoren. Bei signifikanten Differenzen zwischen den Hauptfaktoren wurden entsprechend Post-hoc-Tests berechnet. Die Greenhouse Geisser Korrektur wurde im Falle einer Verletzung der Sphärizitätsannahme herangezogen. Um Interaktionen zwischen den Ultraschall-Ergebnissen, den MSAP-Werten, den Laborwerten und den klinischen Basisdaten der Patienten zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Alle Werte wurden als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM) bei Normalverteilung und als Median und Interquartilsabstand (interquartile range; *IQR*) im Falle nicht normalverteilter Daten dargestellt. Das alpha-Niveau wurde auf 0.05 festgesetzt, sodass $p < 0.05$ als signifikant galt.

H. Ethikvotum

Die lokale Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigte die Durchführung des Projektes (Aktenzeichen 182/14). Die Genehmigung galt explizit auch für den Fall, dass für die nicht geschäftsfähigen Patienten auf der ITS zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung noch keine gesetzliche Betreuung eingerichtet war. Aufgrund der nicht-invasiven Untersuchungsmethoden durfte die Zustimmung der Angehörigen für die Durchführung der Untersuchungen zunächst mündlich eingeholt werden. Nach abgeschlossener Einrichtung einer gesetzlichen Betreuung durch das zuständige Amtsgericht wurde das Einverständnis schriftlich auf dem für die Studie angefertigten Aufklärungsbogen nach Deklaration von Helsinki festgehalten. Es wurden separate Exemplare für gesetzliche Betreuer der Patienten oder einwilligungsfähige gesunde Kontrollprobanden angefertigt, siehe Anhang.

V. ERGEBNISSE

A. Intensivpatienten

Die mittlere Aufenthaltsdauer der Patienten auf der ITS betrug 26 Tage (Median; *IQR*: 21.0–34.0). Die mittlere Beatmungsdauer betrug 20 Tage (Median; *IQR* 10.0 – 31.5).

Die Analyse der Intensiv-Basisdaten der Patienten zeigte, dass eine längere maschinelle Beatmungszeit mit einem längeren Gesamtaufenthalt auf der ITS assoziiert war ($p < 0.001$; $r = 0.803$; Spearman Korrelation). Patienten, die nicht überlebten, waren insgesamt länger auf der ITS ($p = 0.004$; $r = 0.666$, Spearman Korrelation).

B. Muskelsonographie

Grauwertanalyse

Die rechte und linke Körperhälfte bzw. dominante und nicht-dominante Seite zeigten bzgl. der Grauwerte im paired-t-test keine signifikanten Unterschiede (nicht signifikant; n. s.) und wurden deshalb zur weiteren Analyse zusammengefasst. Vier der fünf untersuchten Muskelgruppen wurden ausgewertet (M. rectus abdominis, M. biceps brachii, M. rectus femoris, M. tibialis anterior). Die Daten der Mm. flexores superficiales antebrachii waren aufgrund intensivmedizinischer Zugänge lückenhaft (35 fehlende Werte), sodass diese Muskelgruppe nicht weiterbearbeitet wurde.

Die Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden unterschieden sich bezüglich der Grauwerte. Im Zeitverlauf waren die Grauwerte aller untersuchter Muskeln der Intensivpatienten signifikant höher als die der gesunden Kontrollprobanden (M. rectus abdominis: $F = 7.536$; $p = 0.011$; M. biceps brachii: $F = 14.761$; $p = 0.001$; M. rectus femoris: $F = 9.455$; $p = 0.005$; M. tibialis anterior: $F = 7.282$; $p = 0.012$). Es traten keine Fluktuationen auf. Zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten waren die Grauwerte der Muskeln der Intensivpatienten innerhalb von 24 Stunden (T1) (M. rectus abdominis, M. biceps brachii und M. rectus femoris) bis 72 Stunden (T2) (M. tibialis anterior) nach Aufnahme auf die Intensivstation signifikant erhöht. Der M. rectus femoris zeigte für die Intensivpatienten einen weiteren signifikanten Anstieg der CSA-Werte zu den Zeitpunkten T4 und T5 im Verhältnis zum Zeitpunkt T1. Der M. tibialis anterior zeigte

für die Intensivpatienten einen weiteren signifikanten Anstieg der CSA-Werte zu den Zeitpunkten T4 Verhältnis zum Zeitpunkt T1. Die Grauwerte der jeweiligen Muskelgruppe im zeitlichen Verlauf sind für einen Überblick der Abbildung 18 zu entnehmen. Anschließend wird die entsprechende deskriptive Statistik für die einzelnen Muskeln in den Tabellen 9-12 aufgeführt.

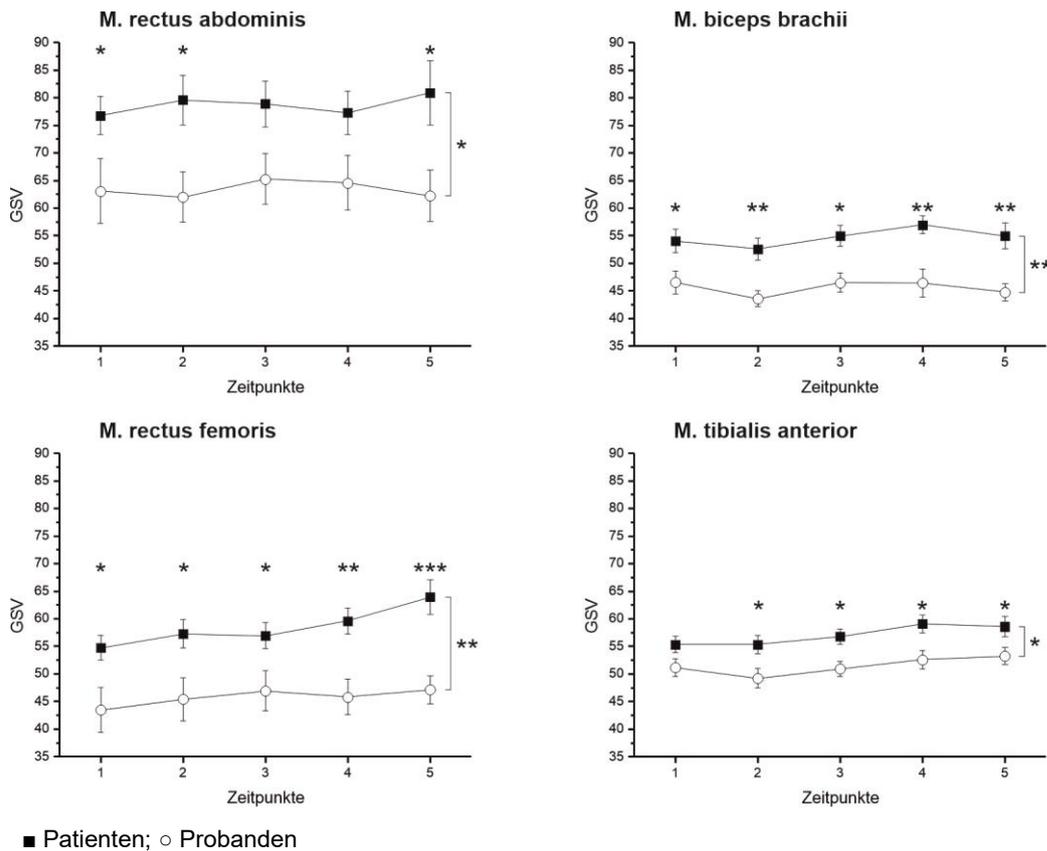


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Grauwerte der Intensivpatienten und der gesunden Kontrollprobanden

Zeitlicher Verlauf der Grauwerte (grey scale value; GSV) von 0 bis 255 als Maß der Echogenität der Muskeln (M.) der Intensivpatienten (schwarze Quadrate) und der gesunden Kontrollprobanden (weiße Kreise) (M. rectus abdominis: $F = 7.536$; $p = 0.011$; M. biceps brachii: $F = 14.761$; $p = 0.001$; M. rectus femoris: $F = 9.455$; $p = 0.005$; M. tibialis anterior: $F = 7.282$; $p = 0.012$).

Die entsprechende deskriptive Statistik kann separaten Tabellen entnommen werden (M. rectus abdominis: Tabelle 9, M. biceps brachii: Tabelle 10, M. rectus femoris: Tabelle 11, M. tibialis anterior: Tabelle 12).

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

M. rectus abdominis

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) waren die Grauwerte des M. rectus abdominis für die Intensivpatienten signifikant höher als für die gesunden Kontrollprobanden (ANOVA: $F = 7.536$; $p = 0.011$), siehe Abbildung 18.

Post hoc Tests (t-Tests) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigten, dass die Grauwerte für die Intensivpatienten zu folgenden Untersuchungszeitpunkten signifikant erhöht waren: T1 ($p = 0.042$), T2 ($p = 0.018$) und T5 ($p = 0.020$). Die Unterschiede waren bereits 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS messbar.

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 9.

M. rectus abdominis	T1	T2	T3	T4	T5
GSV Patienten	76.78 ± 3.49	79.59 ± 4.51	78.89 ± 4.14	77.28 ± 3.89	80.89 ± 5.81
GSV Probanden	63.09 ± 5.85	61.98 ± 4.53	65.25 ± 4.61	64.56 ± 4.95	62.20 ± 4.66
p	0.042*	0.018*	n. s.	n. s.	0.020*

Tabelle 9: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. rectus abdominis

Deskriptive Statistik der Grauwerte (grey scale value; GSV) des M. rectus abdominis von 0 bis 255 der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als: 1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; n. s.: nicht signifikant*

M. biceps brachii

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) waren die Grauwerte des M. biceps brachii für die Intensivpatienten signifikant höher als für die gesunden Kontrollprobanden (ANOVA: $F = 14.761$; $p = 0.001$), siehe Abbildung 18.

Post hoc Tests (t-Tests) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigten, dass die Grauwerte für die Intensivpatienten zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant erhöht waren: T1 ($p = 0.017$), T2 ($p = 0.008$), T3 ($p = 0.010$), T4 ($p = 0.001$) und T5 ($p = 0.001$). Die Unterschiede waren bereits 24 Stunden nach Aufnahme messbar.

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 10.

M. biceps brachii	T1	T2	T3	T4	T5
GSV Patienten	54.06 ± 2.16	52.59 ± 2.02	54.96 ± 1.89	56.97 ± 1.59	54.96 ± 2.35
GSV Probanden	46.58 ± 2.06	43.60 ± 1.42	46.53 ± 1.75	46.45 ± 2.51	44.78 ± 1.53
<i>p</i>	0.017*	0.008**	0.010*	0.001**	0.001**

Tabelle 10: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. biceps brachii

Deskriptive Statistik der Grauwerte (grey scale value; GSV) des M. biceps brachii von 0 bis 255 der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$*

M. rectus femoris

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) waren die Grauwerte des M. rectus femoris für die Intensivpatienten signifikant höher als für die gesunden Kontrollprobanden (ANOVA: $F = 9.455$; $p = 0.005$), siehe Abbildung 18.

Post hoc Tests (t-Tests) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigten, dass die Grauwerte für die Intensivpatienten zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant erhöht waren: T1 ($p = 0.013$), T2 ($p = 0.017$), T3 ($p = 0.028$), T4 ($p = 0.002$) und T5 ($p < 0.001$). Die Unterschiede waren bereits 24 Stunden nach Aufnahme messbar.

Insbesondere zeigte sich für die Intensivpatienten ein signifikanter Anstieg der Grauwerte von T1 zu T4 ($p = 0.030$) und von T1 zu T5 ($p = 0.026$).

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 11.

M. rectus femoris	T1	T2	T3	T4	T5		
GSV Patienten	54.74 ± 2.25	57.27 ± 2.61	56.93 ± 2.39	59.62 ± 2.33	63.92 ± 3.07	T1	T1
GSV Probanden	43.46 ± 4.09	45.40 ± 3.92	46.94 ± 3.66	45.81 ± 3.22	47.12 ± 2.58	vs. T4	vs. T5
<i>p</i>	0.013*	0.017*	0.028*	0.002**	< 0.001***	0.030*	0.026*

Tabelle 11: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. rectus femoris

Deskriptive Statistik der Grauwerte (grey scale value; GSV) des M. rectus femoris von 0 bis 255 der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5 sowie Anstieg der Grauwerte von T4 und T5 im Verhältnis zu T1.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$*

M. tibialis anterior

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) waren die Grauwerte des M. tibialis anterior für die Intensivpatienten signifikant höher als für die gesunden Kontrollprobanden (ANOVA: $F = 7.282$; $p = 0.012$), siehe Abbildung 18.

Post hoc Tests (t-Tests) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigten, dass die Grauwerte für die Intensivpatienten zu den folgenden Untersuchungszeitpunkten signifikant erhöht waren: T2 ($p = 0.041$), T3 ($p = 0.018$), T4 ($p = 0.019$) und T5 ($p = 0.038$). Die Unterschiede waren bereits 72 Stunden nach Aufnahme messbar.

Insbesondere zeigte sich für die Intensivpatienten ein signifikanter Anstieg der Grauwerte von T1 zu T4 ($p = 0.024$).

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 12.

M. tibialis anterior	T1	T2	T3	T4	T5	
GSV Patienten	55.37 ± 1.47	55.35 ± 1.71	56.78 ± 1.41	59.10 ± 1.60	58.62 ± 1.86	T1 vs. T4
GSV Probanden	51.17 ± 1.58	49.23 ± 1.78	50.95 ± 1.36	52.62 ± 1.66	53.27 ± 1.54	
p	n. s.	0.041*	0.018*	0.019*	0.038*	0.024*

Tabelle 12: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. tibialis anterior

Deskriptive Statistik der Grauwerte (grey scale value; GSV) des M. tibialis anterior von 0 bis 255 der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5 sowie Anstieg der Grauwerte von T4 im Verhältnis zu T1.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; n. s.: nicht signifikant*

C. Nervensonographie

Analyse der Nervenquerschnittsfläche

Die rechte und linke Körperhälfte bzw. dominante und nicht-dominante Seite zeigten bzgl. der CSA-Werte im paired-t-test keine signifikanten Unterschiede und wurden deshalb zur weiteren Analyse zusammengefasst. Alle drei untersuchten Nerven wurden ausgewertet (N. peroneus, N. tibialis, N. suralis).

Die Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden unterschieden sich bezüglich der CSA-Werte deutlich. Im Zeitverlauf sind die CSA-Werte aller untersuchter Nerven der Intensivpatienten signifikant höher als die der gesunden Kontrollprobanden (N. peroneus: $F = 7.129$; $p = 0.014$; N. tibialis: $F = 28.976$; $p < 0.001$; N. suralis: $F = 13.051$; $p = 0.001$). Es traten keine Fluktuationen auf.

Für den N. tibialis zeigten sich innerhalb von 24 Stunden (T1), für den N. peroneus innerhalb von 72 Stunden (T2) signifikante Unterschiede der CSA-Werte zwischen Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden. Der N. tibialis zeigte für die Intensivpatienten einen weiteren signifikanten Anstieg der CSA-Werte zu den Zeitpunkten T3 und T4 im Verhältnis zum Zeitpunkt T1. Der N. suralis zeigte für die Intensivpatienten fortlaufend für alle weiteren Untersuchungszeitpunkte T2-T5 einen signifikanten Anstieg der CSA-Werte im Verhältnis zum Zeitpunkt T1, erreichte jedoch im Gruppenvergleich zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten kein Signifikanzniveau.

Die CSA-Werte des jeweiligen Nerven im zeitlichen Verlauf sind für einen Überblick Abbildung 19 zu entnehmen. Anschließend wird die entsprechende deskriptive Statistik für die einzelnen Nerven in den Tabellen 13-15 aufgeführt.

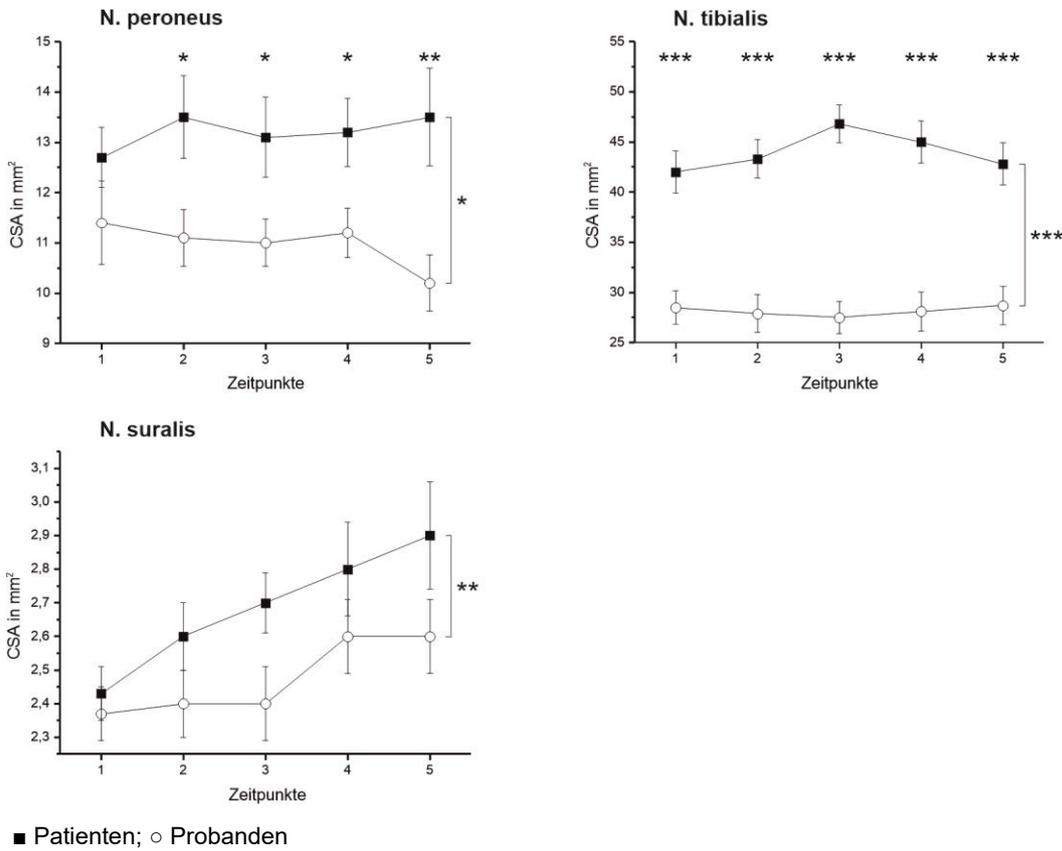


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der CSA-Werte der Intensivpatienten und der gesunden Kontrollprobanden

Zeitlicher Verlauf der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) in mm² für die Nerven (N.) der Intensivpatienten (schwarze Quadrate) und der gesunden Kontrollprobanden (weiße Kreise) (N. peroneus: $F = 7.129$; $p = 0.014$; N. tibialis: $F = 28.976$; $p < 0.001$; N. suralis: $F = 13.051$; $p = 0.001$).

Die entsprechende deskriptive Statistik kann separaten Tabellen entnommen werden (N. peroneus: Tabelle 13, N. tibialis: Tabelle 14, N. suralis: Tabelle 15).

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

N. peroneus

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) waren die CSA-Werte des N. peroneus für die Intensivpatienten signifikant höher als für die gesunden Kontrollprobanden (ANOVA: $F = 7.129$; $p = 0.014$), siehe Abbildung 19.

Post hoc Tests (t-Tests) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigten, dass die CSA-Werte für die Intensivpatienten zu den folgenden Untersuchungszeitpunkten signifikant erhöht waren: T2 ($p = 0.019$), T3 ($p = 0.032$), T4 ($p = 0.026$) und T5 ($p = 0.008$). Die Unterschiede waren bereits 72 Stunden nach Aufnahme auf die ITS messbar.

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 13.

N. peroneus	T1	T2	T3	T4	T5
CSA Patienten	12.7 ± 0.60	13.5 ± 0.82	13.1 ± 0.80	13.2 ± 0.68	13.5 ± 0.97
CSA Probanden	11.4 ± 0.83	11.1 ± 0.56	11.0 ± 0.47	11.2 ± 0.49	10.2 ± 0.56
p	n. s.	0.019*	0.032*	0.026*	0.008**

Tabelle 13: Ergebnisse der CSA-Werte des N. peroneus

Deskriptive Statistik der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) des N. peroneus in mm² der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als: 1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; n. s.: nicht signifikant*

N. tibialis

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) waren die CSA-Werte des N. tibialis für die Intensivpatienten signifikant höher als für die gesunden Kontrollprobanden (ANOVA: $F = 28.976$; $p < 0.001$, siehe Abbildung 19).

Post hoc Tests (t-Tests) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigten, dass die CSA-Werte für die Intensivpatienten zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant erhöht waren: T1 ($p < 0.001$), T2 ($p < 0.001$), T3 ($p < 0.001$), T4 ($p < 0.001$) und T5 ($p < 0.001$). Die Unterschiede waren bereits 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS messbar. Insbesondere zeigte sich für die Intensivpatienten ein signifikanter Anstieg der CSA-Werte von T1 zu T3 ($p = 0.013$) und T1 zu T4 ($p = 0.002$).

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 14.

N. tibialis	T1	T2	T3	T4	T5		
CSA Patienten	42.0 ± 2.12	43.3 ± 1.92	46.8 ± 1.90	45.0 ± 2.12	42.8 ± 2.09	T1 vs. T3	T1 vs. T4
CSA Probanden	28.5 ± 1.68	27.9 ± 1.88	27.5 ± 1.58	28.1 ± 1.93	28.7 ± 1.94		
p	< 0.001***	< 0.001***	< 0.001***	< 0.001***	< 0.001***	0.013*	0.002**

Tabelle 14: Ergebnisse der CSA-Werte des N. tibialis

Deskriptive Statistik der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) des N. tibialis in mm² der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5 sowie Anstieg der CSA von T3 und T4 im Verhältnis zu T1.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.*

N. suralis

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) waren die CSA-Werte des N. suralis für die Intensivpatienten signifikant höher als für die gesunden Kontrollprobanden

(ANOVA: $F = 13.051$; $p = 0.001$), siehe Abbildung 19.

Post hoc Tests (t-Tests) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigten, dass die CSA-Werte für die Intensivpatienten nicht signifikant erhöht waren.

Es zeigte sich für die Intensivpatienten ein signifikanter Anstieg der CSA-Werte zu allen Untersuchungszeitpunkten von T1 zu T2 ($p = 0.033$), T1 zu T3 ($p = 0.015$), T1 zu T4 ($p = 0.007$) und T1 zu T5 ($p = 0.010$).

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 15.

N. suralis	T1	T2	T3	T4	T5				
CSA Patienten	2.4 ± 0.08	2.6 ± 0.10	2.7 ± 0.09	2.8 ± 0.14	2.9 ± 0.16	T1 vs. T2	T1 vs. T3	T1 vs. T4	T1 vs. T5
CSA Probanden	2.4 ± 0.08	2.4 ± 0.10	2.4 ± 0.11	2.6 ± 0.11	2.6 ± 0.11				
p	n. s.	0.033*	0.015*	0.007**	0.01*				

Tabelle 15: Ergebnisse der CSA-Werte des N. suralis

Deskriptive Statistik der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) des N. suralis in mm² der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5 sowie Anstieg der CSA von T2, T3, T4 und T5 im Verhältnis zu T1.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; n. s.: nicht signifikant*

D. Elektroneurographie

Die rechte und linke Körperhälfte bzw. dominante und nicht-dominante Seite zeigten bzgl. der MSAP-Werte des N. tibialis im paired-t-test keine signifikanten Unterschiede und wurden deshalb zur weiteren Analyse zusammengefasst.

Die Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden unterschieden sich bezüglich der MSAP-Werte zum Zeitpunkt T1 nicht signifikant (t-Test).

Im zeitlichen Verlauf (time course analysis) blieben die MSAP-Werte der Intensivpatienten stabil und zeigten keine signifikante Änderung.

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 16.

N. tibialis	T1	T2	T3	T4	T5
MSAP Patienten	10.077 ± 0.89	9.704 ± 0.92	9.704 ± 0.99	9.814 ± 0.83	9.973 ± 0.80
MSAP Probanden	11.475 ± 1.80	*	*	*	*
<i>p</i>	n. s.	*	*	*	*

Tabelle 16: Ergebnisse der motorischen Neurographie des N. tibialis

Deskriptive Statistik der Muskelsummenaktionspotential (MSAP)-Werte des N. tibialis in mV der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden in Mittelwert ± SEM zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

*n. s.: nicht signifikant; * = nicht untersucht*

E. Laborwerte

Für die Intensivpatienten wiesen die untersuchten Laborwerte keinen relevanten Zusammenhang mit den Grauwerten der Muskulatur oder den CSA-Werten der Nerven auf (nicht signifikant; Spearman Korrelation). Insbesondere lag kein Zusammenhang zwischen der CK und den steigenden Grauwerten der Muskulatur vor. Keiner unserer Intensivpatienten entwickelte eine Sepsis mit erhöhtem PCT. Das IL 6 zeigte für die Intensivpatienten 24 Stunden nach Aufnahme (T1) den höchsten Wert und nahm im Verlauf ab.

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 17 (seitenübergreifend, Legende auf Seite 70).

Laborwert	T1	T2	T3	T4	T5
Hba1c Patienten	6.341 ± 0.37	*	*	*	*
Hba1c Probanden	6.10 ± 0.28	*	*	*	*
Glucose Patienten	132.59 ± 7.65	153.82 ± 2.82	140.59 ± 8.41	134.20 ± 8.97	194.4 ± 49.35
Glucose Probanden	111.29 ± 24.42	*	*	*	*
Lactat Patienten	0.92 ± 0.08	1.01 ± 0.24	0.88 ± 0.11	0.86 ± 0.08	0.95 ± 0.18
Lactat Probanden	1.01 ± 0.22	*	*	*	*
Pyruvat Patienten	1.38 ± 0.15	1.52 ± 0.19	1.45 ± 0.18	1.47 ± 0.19	1.22 ± 0.08
Pyruvat Probanden	2.78 ± 1.02	*	*	*	*
CK Patienten	667.41 ± 271.60	318.76 ± 107.18	252.53 ± 81.23	338.00 ± 114.22	134.57 ± 86.49
CK Probanden	108.86 ± 20.93	*	*	*	*
Cholesterin Patienten	143.41 ± 7.113	139.65 ± 5.156	148.65 ± 5.46	155.33 ± 6.17	151.71 ± 10.76
Cholesterin Probanden	185.71 ± 18.17	*	*	*	*
HDL Patienten	10.76 ± 2.07	33.35 ± 1.78	30.47 ± 1.73	27.40 ± 1.67	30.71 ± 2.53
HDL Probanden	46.43 ± 5.20	*	*	*	*

Laborwert	T1	T2	T3	T4	T5
LDL Patienten	84.76 ± 7.64	82.59 ± 5.19	97.35 ± 5.78	108.40 ± 7.53	107.14 ± 11.13
LDL Probanden	111.57 ± 14.62	*	*	*	*
Triglyceride Patienten	149.47 ± 16.38	158.59 ± 15.61	165.06 ± 20.38	182.07 ± 24.86	127.57 ± 11.74
Triglyceride Probanden	172.43 ± 25.27	*	*	*	*
LPA Patienten	17.56 ± 2.52	18.38 ± 2.74	21.19 ± 3.38	25.38 ± 5.18	23.00 ± 4.84
LPA Probanden	37.00 ± 12.61	*	*	*	*
C-Peptid Patienten	2.89 ± 0.37	6.46 ± 1.45	5.13 ± 0.86	4.73 ± 0.69	4.88 ± 1.24
C-Peptid Probanden	7.27 ± 1.42	*	*	*	*
IL 6 Patienten	111.46 ± 23.24	77.40 ± 9.31	53.76 ± 6.78	23.17 ± 4.12	13.85 ± 1.82
IL 6 Probanden	10.32 ± 0.32	*	*	*	*
PCT Patienten	0.81 ± 0.56	0.37 ± 0.18	0.11 ± 0.06	0 ± 0	0.11 ± 0.11
PCT Probanden	0.10 ± 0.10	*	*	*	*

Tabelle 17: Laborwerte der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden

Laborparameter der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5 in Mittelwert ± SEM. Die Einheitsangaben lauten: HbA1c in %, Glucose in mg/dl, Lactat in mMol/l, Pyruvat in mg/l, Kreatininkinase (CK) in U/l, Cholesterin in mg/dl, high-density-lipoprotein (HDL) in mg/dl, low-density-lipoprotein in mg/dl, Triglyceride in mg/dl, Lipoprotein a (LPA) in mg/dl, C-Peptid in Nanogramm pro Milliliter ng/ml, Interleukin (IL) 6 in pg/ml, Procalcitonin (PCT) in µg/l.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

*1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.; * = nicht untersucht.*

Seitenübergreifende Tabelle, Beginn auf Seite 69.

F. Korrelationen

Es zeigten sich für die Intensivpatienten positive Korrelationen zwischen den CSA-Werten des N. peroneus und der Dauer der Beatmung zu den Zeitpunkten T2, T3 und T4.

Weiter bestanden positive Korrelationen zwischen den CSA-Werten des N. peroneus und der Aufenthaltsdauer auf der ITS zu den Zeitpunkten T2, T3 und T4.

Für detaillierte Angaben Tabelle 18.

N. peroneus	T1	T2	T3	T4	T5
Beatmungstage	n. s.	$p = 0.033^*$ $r = 0.377$	$p = 0.009^{**}$ $r = 0.467$	$p < 0.001^{***}$ $r = 0.680$	n. s.
ITS Aufenthalt	n. s.	$p = 0.017^*$ $r = 0.420$	$p = 0.015^*$ $r = 0.440$	$p < 0.001^{***}$ $r = 0.688$	n. s.

Tabelle 18: Korrelationen der CSA-Werte des N. peroneus mit den Basisdaten der Intensivpatienten

Korrelationsdaten der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) der Intensivpatienten des N. peroneus zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5 für Beatmungstage sowie Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS) in Tagen.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; n. s.: nicht signifikant.*

r: Korrelationskoeffizient

Es zeigten sich für die Intensivpatienten positive Korrelationen zwischen den CSA-Werten des N. tibialis und der Dauer der Beatmung zu den Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4.

Weiter bestanden positive Korrelationen zwischen den CSA-Werten des N. tibialis und der Aufenthaltsdauer auf der ITS zu den Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4.

Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 19.

N. tibialis	T1	T2	T3	T4	T5
Beatmungstage	$p = 0.003^{**}$ $r = 0.499$	$p = 0.030^*$ $r = 0.373$	$p = 0.003^{**}$ $r = 0.516$	$p < 0.001^{***}$ $r = 0.845$	n. s.
ITS Aufenthalt	$p = 0.001^{**}$ $r = 0.533$	$p = 0.015^*$ $r = 0.414$	$p = 0.001^{**}$ $r = 0.551$	$p < 0.001^{***}$ $r = 0.855$	n. s.

Tabelle 19: Korrelationen der CSA-Werte des N. tibialis mit den Basisdaten der Intensivpatienten

Korrelationsdaten der Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) der Intensivpatienten des N. tibialis zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T5 für Beatmungstage sowie Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS) in Tagen.

Die Zeitpunkte (T) nach Aufnahme auf die Intensivstation sind definiert als:

1 < 24 Stunden; 2 = Tag 3; 3 = Tag 5; 4 = Tag 8; 5 = Tag 16.

** = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; n. s.: nicht signifikant.*

r: Korrelationskoeffizient

Es zeigten sich für die Intensivpatienten keine positive Korrelation zwischen den CSA-Werten des N. suralis und der Dauer der Beatmung oder der Aufenthaltsdauer auf der ITS.

Zwischen den Grauwerten der Intensivpatienten und der Dauer der Beatmung oder der Aufenthaltsdauer auf der ITS zeigten sich keine positiven Korrelationen.

VI. DISKUSSION

In der aktuellen Studie wurde quantitativer neuromuskulärer Ultraschall repetitiv zu fünf Messzeitpunkten an maschinell beatmeten Intensivpatienten zwischen Tag 1 und Tag 16 nach Aufnahme auf die ITS durchgeführt. Ziel war es mittels quantitativer Grauwertanalyse der Muskulatur, Nervensonographie, elektroneurographischer Messungen und Laborparametern zu untersuchen, ob und ab wann mit den verschiedenen Methoden nachweisbare Veränderungen auftreten und wie diese miteinander zusammenhängen. Hierdurch könnten zukünftig Risikopatienten für die Entwicklung einer CIPNM frühzeitig erkannt und das Outcome durch intensivere Behandlung sowie Physiotherapie verbessert werden. Wir verglichen erstmalig die Daten mit alters- und geschlechtsgematchten, gesunden Kontrollprobanden, die ebenfalls repetitiv untersucht wurden. Auf diese Weise wurden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hervorgehoben und Fluktuationen zwischen den Gruppen konnten ausgeschlossen werden. Die Muskelechogenität und die CSA-Werte der Nerven der Intensivpatienten waren bereits 24-72 Stunden nach Aufnahme höher als die der gesunden Kontrollprobanden. Die CSA-Werte der motorischen Nerven zeigten eine Assoziation zur Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der ITS. Die MSAP-Werte der motorischen Neurographie des N. tibialis zeigte keinen signifikanten Unterschied sowohl zwischen den Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden als auch im zeitlichen Verlauf. Die Daten zeigen, dass frühzeitig auftretende morphologische Veränderungen der Muskeln und Nerven mit dem Ultraschall erfasst werden können und elektroneurographischen Veränderungen vorausgehen.

Muskelultraschall hat in der Diagnostik für das Vorliegen einer wahrscheinlichen ICU-AW eine Sensitivität von 82 % und Spezifität von 57 % durch Anwendung der Heckmatt-Skala [60]. Die computergestützte Grauwertanalyse überzeugt durch eine bessere Objektivität [94] und kann prognostische Hinweise liefern [90].

Insgesamt waren bisher die Untersuchungszeitpunkte bei Aufnahme und innerhalb der ersten, spätestens der zweiten Woche aussagekräftig [60,74,85,90,100,115]. Auch unsere Ergebnisse zeigten bereits innerhalb der ersten 24-72 Stunden der intensivmedizinischen Behandlung Unterschiede bezüglich der Muskelechogenität und CSA-Werte der Nerven zwischen den Intensivpatienten und gesunden

Kontrollprobanden. Die Grauwerte und die CSA-Werte waren für die Patienten ab dem ersten Messzeitpunkt erhöht, während das MSAP des N. tibialis über den Untersuchungszeitraum hinweg unverändert blieb. Der Zeitpunkt T4, also 7 Tage nach Aufnahme auf die ITS, bestätigte sich auch in unseren Studie als relevanter Zeitpunkt, an dem sich signifikante Echogenitätsveränderungen oder Korrelationen zwischen vergrößerten CSA-Werten der motorischen Nerven und der Beatmungszeit sowie dem Gesamtaufenthalt auf der ITS zeigten.

Die Datenerhebung fand im Gegensatz zu anderen Studien ausschließlich auf der neurologischen und neurochirurgischen ITS statt, wo unter anderem Patienten mit schweren Gehirnblutungen und -infarkten behandelt wurden. Dies zeigte sich auch in den körperlichen Aufnahmebefunden. In einigen Studien wurden Stroke-Fälle als neuromuskuläre Erkrankungen ausgeschlossen [46,131]. Kelmenson und Mitarbeiter erhoben ihre Daten ebenfalls unter anderem auf einer neurochirurgischen ITS mit ähnlichen Einschlusskriterien. Sie berechneten die Inzidenz einer CIPNM und konnten zeigen, dass die Art der ITS keinen signifikanten Unterschied machte. Die Inzidenz einer CIPNM auf der internistischen ITS betrug 18 %, auf der neurochirurgischen ITS 21 % und unterschied somit nur marginal. Die Forschungsgruppe betonte die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse für eine breite Patientenkohorte, inklusive neurologischer Notfälle [60].

A. Muskeln

Bei den Intensivpatienten war die Echogenität in allen untersuchten Muskelgruppen spätestens 72 Stunden nach Aufnahme auf die ITS erhöht und zeigte im Verlauf einen Anstieg in der unteren Extremität. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von anderen Forschungsgruppen publiziert [23,90,100,115]. Dabei handelte es sich um die Anwendung der Heckmatt-Skala bei Patienten mit einer Sepsis [37] oder eine Grauwertanalyse bei Patienten mit einem ARDS [23].

Da die Patienten innerhalb der kurzen Zeitspanne von 24 Stunden sediert, intubiert beatmet und erstmalig untersucht wurden, ist eine Inaktivitätsatrophie auszuschließen. Eine zentralneurologische Schädigung kann nach unserem Kenntnisstand innerhalb so

kurzer Zeit keine Auswirkungen auf die Morphologie der Muskulatur auf der betroffenen Seite haben, zumal die periphere Durchblutung bei unserem Patientenkollektiv nicht akut gestört war. Muskelatrophien im Rahmen eines Intensivaufenthalts wurden von anderen Forschungsgruppen untersucht und zeigten erst im Verlauf Veränderungen. Im Patientenkollektiv von Cartwright und Mitarbeitern änderte sich die Muskeldicke des M. tibialis anterior und M. rectus femoris über 14 Tage nicht signifikant [23]. Andere Gruppen registrierten eine Muskelatrophie an Tag 14 [115] oder zeigten in ihren Ergebnissen, dass auf der ITS eine Atrophie im Sinne eines Verlustes an Muskeldicke frühzeitig, jedoch erst ab dem dritten Tag nach Aufnahme in ein Krankenhaus eintritt [46]. Selbst in der Annahme eines früheren Beginns geht eine Inaktivitätsatrophie ohne wesentliche Zunahme der Echogenität bei Reduktion des Muskelvolumens einher [66,136].

Ferner gehen wir von einer akuten immunologischen Reaktion im Muskel aus, die sich anhand der Zunahme der Echogenität sonographisch darstellte. Es wurde beschrieben, dass sich eine akute Inflammation mit Begleitödem im Ultraschall insgesamt leicht echoreich darstellt [79,107,136].

Histologisch wurden bei einer CIM ein selektiver Verlust von Myosinfilamenten („thick filament myopathy“) und Nekrosen beschrieben [25,73,102]. Bei 50 % der Intensivpatienten wurden an Tag 7 histologisch Nekrosen nachgewiesen. Bei Patienten mit gesicherter Muskelnekrose war die Echogenität über den Zeitraum ab 24 Stunden nach Aufnahme hinweg höher als bei Patienten ohne Nekrosen [100,99]. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten von Beginn an eine stets erhöhte Echogenität der Muskulatur der Patienten.

Häufig ist auf der ITS eine positive Flüssigkeitsbilanz zu beobachten [100] und man könnte annehmen, dass Ödeme per se zu einer Echogenitätsanhebung führen. Grimm et al. schlossen anhand der Heckmatt-Skala den Einfluss aus, da ein Ödem keine Auswirkung das darunterliegende Knochenecho haben kann [37]. Es wurde gezeigt, dass die Muskelechogenität in der Grauwertanalyse bei Patienten mit Ödemen geringer ist als bei Patienten ohne Ödeme [105] und dass die Sensitivität für Ödeme bei der Bildgebung mittels Ultraschalles allgemein schwächer ist als durch eine MRT [107]. Die Flüssigkeitsbilanzen unserer Patienten zeigten keinen bedeutenden Überschuss an Flüssigkeit. Die Perspiratio sensibilis und insensibilis wurde nicht einberechnet, sodass die korrigierte Bilanz in einem negativen Bereich liegen würde. Dies macht reine

Ödeme als Erklärung für die echoreichere Muskulatur der Intensivpatienten unwahrscheinlich.

Möglicherweise ist die liegende Position der Intensivpatienten und eine daraus resultierende Änderung der hydrostatischen Drücke ursächlich für die Veränderungen [115]. Die untere Extremität ist im Liegen von einer Blutdruckabnahme im Gegensatz zu alltäglichen Positionen von allen Körperregionen am stärksten betroffen [47]. Wie im Rahmen einer Sepsis kann ein erniedrigter kapillärer Druck physiologische Effekte und schließlich energetische Defizite hervorrufen [17,18,74,115,126,140]. Unsere Daten könnten auch diesen Effekt widerspiegeln.

Die Echogenität nimmt im Alter aufgrund von Umbauprozessen in der Muskulatur zu. Außerdem haben Frauen einen größeren Fettanteil im Muskel, sodass dieser heller erscheint. Unsere Patientengruppe der ITS bestand aus 11 männlichen Teilnehmern und 6 Frauen. Zudem waren die Intensivpatienten mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren deutlich jünger als die gesunden Kontrollprobanden mit durchschnittlich 75 Jahren. Die Muskulatur der Patienten war dennoch zum ersten Messzeitpunkt „heller“.

Die absoluten Rohwerte in unserem Patientenkollektiv entsprachen etwa den selben von Silva und Kollegen [115] zum Aufnahmezeitpunkt und nach einer Woche. Insgesamt änderten sie sich netto nur leicht, wie unseren Grauwerttabellen zu entnehmen ist und ebenfalls ähnlich beschrieben wurde [100], während bei allen Muskelgruppen der Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden echoreichere Muskulatur vorlag. Anhand unserer Ergebnisse konnten wir einen Einfluss von Alter und Geschlecht in dieser Studie ausklammern und unsere Hypothese, dass eine intensivmedizinische Behandlung per se Voraussetzung für eine CIPNM sein könnte, wurde bestärkt.

Es wurde gezeigt, dass Echogenität und Qualität von Muskeln eng miteinander assoziiert sind und dass die Echogenität als Marker für die Prognose von Funktionalität, Muskelkraft und Outcome dienen kann [90]. Eine erhöhte Echogenität kann den Verlauf der Rehabilitation beeinflussen [90,115] und ist mit einer reduzierten Entlassfähigkeit und erhöhten Sterblichkeit assoziiert [60]. Aufgrund des Studiendesigns kann anhand unserer Messungen der Echogenität keine Aussage zur Entlassfähigkeit oder Rehabilitation getroffen werden. Um diesen Zusammenhang genauer zu klären sind weitere Studien nötig, welche die Patienten zusätzlich im Follow-Up beobachten.

B. Nerven

Für unsere Intensivpatienten war der CSA-Wert der motorischen Nerven bereits 24-72 Stunden nach Aufnahme auf die ITS im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden erhöht und zeigte im Verlauf einen signifikanten Anstieg im N. tibialis und N. suralis.

Laut bisherigem Kenntnisstand wird die Pathophysiologie einer CIP dadurch erklärt, dass während einer Sepsis oder einem Kreislaufversagen Zytokine und Mediatoren ausgeschüttet werden, welche die Gefäßregulation verändern und durch Steigerung der Gefäßpermeabilität ein endoneurales Ödem entsteht. Dies führt zu einer hypoxischen Situation mit energetischen Missständen und axonaler Schädigung [140]. Es wurden auch Hypervaskularisierungen beobachtet [131]. Die vergrößerte Querschnittsfläche der Nerven der Intensivpatienten begründen auch wir mit der Entstehung eines endoneuralen Ödems, wobei anhand der ausgeglichenen Flüssigkeitsbilanzen der Intensivpatienten ein generelles Ödem ausgeschlossen wurde.

Besonders interessant ist wie bei der Muskelsonographie auch hier der äußerst früh nachweisbare Unterschied zu den gesunden Kontrollprobanden innerhalb von 24 bis 72 Stunden sowie die Assoziation zur längeren Beatmungsdauer und dem Aufenthalt auf der ITS bei vergrößerten Nerven (N. peroneus und N. tibialis) nach einer Woche. Dies könnte relevant sein, denn eine CIP ist mit einem verlängerten Weaningprozess assoziiert [28,80,114].

Nichtsdestotrotz handelt es sich bei unseren gemessenen CSA-Werten zwar um statistisch signifikante, jedoch netto nicht extreme Zunahmen. Dieses Ergebnis war zu erwarten [131]. Deutlich vergrößerte CSA-Werte sind bei chronisch-demyelinisierenden Polyneuropathien zu finden, nicht jedoch generell bei einer axonalen Polyneuropathie [121,134], der die CIP zuzuordnen ist [15]. Andere Autoren, welche die CSA-Werte von Intensivpatienten sonographisch untersuchten, fanden bei Patienten, die retrospektiv eine CIP entwickelten, ebenfalls erhöhte Werte für den N. tibialis und im Plexus brachialis [33]. Dennoch ist es nicht möglich eine einheitliche Aussage zur Zunahme von CSA-Werten bei einer CIP zu treffen. Einige Nerven schwellten an [33], andere nicht [131].

In unserer Studie wurde an Tag 1, 3, 5, 8 und 16 des intensivstationären Aufenthalts parallel zu den sonographischen Untersuchungen die ENG des N. tibialis beidseits gemessen. Unsere Absicht war es, weitere bisher rare Daten zum N. tibialis zu erheben, um es zukünftigen Forschungsgruppen zu ermöglichen Aussagen über das Vorliegen einer CIP auch bei Patienten mit nachgewiesenen Lagerungsschäden des N. peroneus oder bei Diabetes mellitus geschädigtem N. suralis zu treffen.

Die MSAP-Werte des N. tibialis unserer Intensivpatienten veränderten sich in dem Zeitraum des intensivstationären Aufenthalts nicht signifikant und zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den gesunden Probanden. Während das MSAP unverändert blieb, lag dennoch in der Nervensonographie ein vergrößerter N. tibialis ab Tag 1 vor. Womöglich eignet sich der N. tibialis erst in späteren Stadien einer CIP zur elektrophysiologischen Diagnostik, während die Sonographie Veränderungen früher registriert. Zudem ist der N. tibialis im Rahmen einer Polyneuropathie typischerweise erst relativ spät betroffen [12].

In vergleichbaren Studien traten elektrophysiologisch messbare Veränderungen des N. peroneus und N. suralis, die der Diagnose einer CIPNM entsprachen, an Tag 7 [60,61] bzw. innerhalb von 11 bis 13 (Median nach 6 Tagen) [74], 14 oder 21 Tagen [60] auf.

Anhand elektrophysiologischer Messungen und nachgewiesenen Veränderungen konnten einige Arbeitsgruppen einen Bezug zur Prognose der Intensivpatienten erkennen. Eine CIPNM zeigt sich durch eine Abnahme der Amplitude des MSAP bei meist unveränderter NLG und DML [15,37,71,113]. Die Gruppe von Khan hielt beispielsweise fest, dass die Messungen an Tag 7 aussagekräftig für die Prognose der Patienten sind [61]. Diese waren eng mit einer Sterblichkeit assoziiert, denn 55 % der Patienten mit Veränderungen verstarben [61]. Auch Kelmenson und Mitarbeiter berichteten von einem längerem Intensivaufenthalt und höherer Sterbewahrscheinlichkeit [60].

Zum Zeitpunkt des Erwachens ist die diagnostische Aussagekraft von CSA-Messungen schwach. Wie vermutet sind wahrscheinlich nicht konkrete Werte zu einem bestimmten Messzeitpunkt, sondern der gesamte Verlauf während des intensivstationären Aufenthalts für die Diagnosestellung erforderlich [131]. Wann neurophysiologische Veränderungen auftreten und inwiefern sie einen Einfluss auf die Prognose der Intensivpatienten haben können wir anhand unserer Daten nicht eindeutig beantworten. Hierfür sind längere Untersuchungen mit Follow-Up notwendig. Elektrophysiologische

Veränderungen scheinen im Gegensatz zu morphologischen Veränderungen, sonographisch festgehalten anhand von zunehmenden CSA-Werten, mehr Zeit zu benötigen, um messbar zu werden. Der N. tibialis scheint mit frühzeitigen sonographischen Veränderungen und weiterer Größenzunahme für repetitiven Nervenultraschall besonders geeignet zu sein. Die sonographischen Parameter sollten zukünftig mit den elektrophysiologischen und klinischen Befunden erfasst werden, um die Bedeutung der Sonographie in der Diagnose einer CIPNM oder ICU-AW zu verstehen.

Hieraus schließen wir, dass die Sonographie als Screening-Methode in der Frühphase ein Instrument zu sein scheint, mit dem eine CIP früher als durch die ENG dokumentiert werden könnte. Es fehlen jedoch weitere Studien, die sonographische und elektrophysiologische Untersuchungen in dieser Zeitspanne parallel durchführen, um unsere Daten weiter vergleichen zu können.

C. Limitationen der Studie

Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der kleinen Patienten- und Probandenanzahl zu bewerten. Vergleichbare Studien erreichten jedoch ähnliche Kollektivgrößen [90,115]. Silva et al. rekrutierten über 1500 Patienten, konnten die Datenerhebung aufgrund ähnlicher Ausschlusskriterien anhand von nur 22 Patienten abschließen [115]. Es wurden nur Patienten rekrutiert, die während der Untersuchungszeit maschinell beatmet wurden. Eine spezifische klinisch-neurologische Untersuchung war deshalb nicht möglich. Ebenso wurde im Rahmen der Akutsituationen kein spezifischer Score für das Erkennen und Protokollieren einer ICU-AW wie der MRC-Score erhoben. Dieser Score hätte andererseits für unsere Patienten mit akuten, neurologischen Ausfällen wenig Aussagekraft. Anamnestisch waren die Patienten vor Aufnahme selbstständig mobil und vorbestehende neuromuskuläre Erkrankungen in der Anamnese stellten ein Ausschlusskriterium dar.

Während der Patientenuntersuchung mussten Dislokationen von Beatmungsschläuchen und Zugängen vermieden werden. Dadurch traten gelegentlich Lagerungsprobleme auf. Gezwungenermaßen musste in solchen Fällen von der Standardlagerung abgewichen werden. Die Untersuchungen wurden jedoch stets von einer untersuchenden Person

durchgeführt, die vorab professionell angeleitet wurde. Obwohl bereits gute Interrater-Übereinstimmungen bei der Grauwertanalyse bestätigt wurden [110], wurde besonders Wert darauf gelegt, eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse durch wechselnde untersuchende Personen zu vermeiden.

Ziel der Studie war es frühzeitige Veränderungen zu untersuchen. Für eine Diagnosestellung und Evaluation des Outcomes der Patienten wären klinisch-neurologische Untersuchungen und ein intensives Follow-Up in Korrelation mit den erreichten Ergebnissen notwendig. Anhand dieser Studie kann folglich keine explizite Aussage zur Inzidenz, Schwere des Verlaufs oder der Prognose einer CIPNM getroffen werden.

VII. FAZIT UND AUSBLICK

Bei unserer Studie handelte es sich um eine explorativ-deskriptive Datenanalyse von neurologisch erkrankten Patienten auf der ITS im Zeitraum von zwei Wochen, wobei der Verlauf während der ersten Behandlungswoche mit vier Untersuchungszeitpunkten im Fokus stand. Eine Grauwertanalyse der Muskulatur sowie Messung von Nerven-CSA können frühzeitig objektive Veränderungen feststellen, die relevant für das spätere Outcome eines Patienten sein könnten.

Da wir nicht ausschließlich Patienten mit Sepsis, Schock oder ARDS rekrutierten und keiner unserer Patienten im Verlauf an besagten Erkrankungen litt, zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass bereits eine intensivmedizinische Behandlung per se einen Risikofaktor für die Entwicklung einer CIPNM darstellen könnte. Veränderungen der Muskeln und Nerven von Intensivpatienten treten äußerst früh ein, und zwar innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Aufnahme und gehen elektrophysiologisch messbaren Veränderungen voraus. Die Prozesse, ausgelöst durch pathophysiologische Mechanismen und Immunmediatoren, müssen daher bereits in dieser kurzen Zeit einen solchen Einfluss auf das neuromuskuläre System haben, sodass dieser morphologisch nachweisbar ist. In unserer Kohorte korrelierten die Veränderungen der CSA-Werte zudem mit der Beatmungsdauer und dem Gesamtaufenthalt zum Messzeitpunkt eine Woche (Tag 8) nach Aufnahme. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen der Muskeln und Nerven bleiben in unserer Studie ungeklärt.

Andererseits entwickeln nicht alle Patienten auf einer ITS eine CIPNM oder ICU-AW. Wurde Muskelultraschall allein zum Zeitpunkt des Erwachens nach Intubationsnarkose von Intensivpatienten angewandt, konnte nicht zwischen Patienten mit und ohne ICU-AW unterschieden werden [131]. Weitere Studien sind von Nöten, um die diagnostische Aussagekraft von neuromuskulärem Ultraschall bei ICU-AW zu definieren. Repetitive Messungen der Muskelechogenität, der Nerven-CSA und der ENG könnten auch zukünftig hilfreich sein, anfängliche Unterschiede und Veränderungsprozesse zu dokumentieren, diagnostische Parameter herauszuarbeiten und Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CIPNM oder ICU-AW frühzeitig zu identifizieren. In unseren Ergebnissen präsentierte sich die untere Extremität als besonders suszeptibel für Veränderungen. Wir schlagen wöchentliche Untersuchungen vor, um genauer zwischen den Befunden über den Zeitraum hinweg diskriminieren zu

können. Es sollten weitere Aspekte einbezogen werden wie eingesetzte Medikamente, die Ernährung und klinische Parameter wie die Glasgow Coma Scale und der MRC-Score. Die Zeit innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme, in der bereits signifikante Veränderungen auftreten, sollte als Anhaltspunkt für forcierte Therapie- und Präventionsmöglichkeiten wie eine intensivierete Insulin- oder Physiotherapie dienen, um einen bestmöglichen Behandlungsverlauf für die Patienten zu erreichen. Schließlich ist ein definiertes Follow-Up mit Erfassung derselben Parameter in Zusammenarbeit mit den nachbehandelnden Kliniken oder Rehabilitationszentren essenziell, um Daten und Outcome erfolgreich in einen klinischen und wissenschaftlichen Kontext stellen zu können.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY

A. Zusammenfassung

Neuromuskulärer Ultraschall erfasst frühzeitig Veränderungen in Muskeln und Nerven bei maschinell beatmeten Patienten

Während des Aufenthalts auf einer Intensivstation (ITS) treten Veränderungen in Muskeln und Nerven auf, die in eine Critical Illness Myopathie (CIM) oder Critical Illness Polyneuropathie (CIP) münden können. Die pathophysiologischen Mechanismen sind noch Gegenstand der Forschung und die Quantifizierung ist schwierig. Unser Ziel war es die Veränderungen in Muskeln und Nerven über einen Zeitraum von zwei Wochen nach Aufnahme auf die ITS anhand von Ultraschall zu erfassen.

Es wurden 17 Patienten der neurologischen und neurochirurgischen ITS sowie 7 gesunde Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen. An den Tagen 1 (T1), 3 (T2), 5 (T3), 8 (T4) und 16 (T5) nach Aufnahme wurden die Echogenität der Muskulatur (grey scale value; GSV) (M. rectus abdominis, M. biceps brachii, M. rectus femoris und M. tibialis anterior) mittels Grauwertanalyse und die Nervenquerschnittsfläche (cross-sectional area; CSA) (N. peroneus, N. tibialis und N. suralis) mittels Muskel- und Nervenultraschalles analysiert. Zusätzlich wurden das MSAP des N. tibialis und Laborparameter im selben Zeitraum untersucht.

Im Zeitverlauf zeigte die Patientengruppe eine signifikant erhöhte Echogenität in allen untersuchten Muskeln. Interessanterweise waren die Grauwerte der Muskelgruppen ab dem Zeitpunkt T1 im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant erhöht. Der M. tibialis anterior zeigte ab dem Zeitpunkt T2 signifikant erhöhte Grauwerte. In den Muskeln der unteren Extremität konnte ein weiterer Anstieg der Echogenität nach 7 Tagen im Vergleich zu T1 festgestellt werden. Die Nervenquerschnittsflächen von allen untersuchten Nerven zeigten sich für die Patientengruppe vergrößert. Diese Veränderungen traten frühzeitig auf. Für den N. tibialis waren sie bereits zum Zeitpunkt T1 und für den N. peroneus zum Zeitpunkt T2 nachweisbar. Das MSAP des N. tibialis zeigte keine Veränderung. Zusammenhänge mit den untersuchten Laborparametern ließen sich nicht ableiten.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse zeigt die Untersuchung der Muskelechogenität mittels Grauwertanalyse als auch die Untersuchung der Nervenquerschnittsflächen zuverlässig und frühzeitig Veränderungen bei Intensivpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, die Veränderungen in der motorischen Neurographie vorausgehen. Insbesondere die Muskeln und Nerven der unteren Extremität scheinen hier relevant zu sein. Der Muskel- und Nervenultraschall als eine nicht-invasive Untersuchungsmodalität kann zu einer frühzeitigen Diagnose der CIM und CIP auf einer ITS beitragen und somit eine frühe und zielgerichtete Therapie dieser intensivmedizinisch relevanten Erkrankungen ermöglichen.

B. Summary:**Neuromuscular ultrasound detects early changes in muscles and nerves in mechanically ventilated patients**

During the stay in an intensive care unit (ICU), changes in muscles and nerves occur that can lead to a Critical Illness Myopathy (CIM) or Critical Illness Polyneuropathy (CIP). The pathophysiological mechanisms are still matter of investigation and the quantification is challenging. We aimed to identify the time course of changes in muscle and nerves using sonography over a two-week period after the patients were admitted to the ICU.

For this study, 17 patients admitted to the neurological and neurosurgical ICU as well as 7 healthy controls were included. Muscle sonography using grey scale analysis (biceps muscles, abdominal muscles, rectus femoris muscles and tibialis anterior muscles) as well as nerve ultrasound analysing the cross-sectional area (CSA) (peroneal nerve, tibial nerve, and sural nerve) was performed at day 1 (T1), 3 (T2), 5 (T3), 8 (T4) and 16 (T5) after admittance. CMAP of the tibial nerve and laboratory values were analysed at the same time.

Time course analysis revealed that grey scale values (GSV) were significantly higher within the patient group in all investigated muscles. Interestingly, the increased GSV were visible at T1 in all but the tibialis anterior muscles, where the significant increase could be detected from T2. In the muscles of the lower limb, a further increase of GSV over time could be detected after 7 days compared to T1. CSA was enlarged in all investigated nerves in the patient group. The changes were visible very early. They were detectable at T1 in die tibial nerve and at T2 in the peroneal nerve. The CMAP of the tibial nerve showed no changes. Correlations with laboratory values were lacking.

We concluded that grey scale analysis as well as investigation of CSA detects changes in ICU patients very early and reliably compared to healthy controls and precede alteration in electrophysiological tests. The muscles and nerves of the lower limb appear to be relevant to reflect muscular changes during an ICU stay over time. Muscle and nerve ultrasound as a non-invasive method can contribute to an early diagnosis of CIM or CIP and enable an early and target-oriented therapy of this relevant disease in the ICU.

IX. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µg/ml	Mikrogramm pro Milliliter
A.	Arteria
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ANOVA	analysis of variance
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
CIDP	chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie
CIM	Critical Illness Myopathie
CIP	Critical Illness Polyneuropathie
CIPNM	Critical Illness Polyneuromyopathie
CK	Kreatininkinase
cm	Zentimeter
CMAP	compound muscle action potential
CRIMYNE	critical illness myopathy and/or neuropathy
CSA	cross-sectional area
dmCMAP	direct muscle compound muscle action potential
DML	distal motorische Latenz
EMG	Elektromyographie
ENG	Elektroneurographie
GBS	Guillain-Barré Syndrom
GSV	grey scale value
HDL	high-density-lipoprotein
Hz	Hertz
ICU	Intensive Care Unit
ICU-AP	Intensive Care Unit-acquired paresis
ICU-AW	Intensive Care Unit-acquired weakness
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation
KTS	Karpaltunnelsyndrom

KUTS	Kubitaltunnelsyndrom
LDL	low-density-lipoprotein
LPA	Lipoprotein a
LWK	Lendenwirbelkörper
m	männlich
M.	Musculus
m/s	Meter pro Sekunde
mA	Milliampere
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Mg/l	Milligramm pro Liter
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
Mm.	Musculi
mm ²	Quadratmillimeter
mMol/l	Millimol pro Liter
MOV	Multiorganversagen
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
MUP	motor unit potential
mV	Millivolt
<i>n</i>	Anzahl
<i>N</i>	Kollektivgröße
N.	Nervus
n. s.	nicht signifikant
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
Nr.	Nummer
PCT	Procalcitonin
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
r	Korrelationskoeffizient
ROI	region of interest

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

s-IBM	sporadic Inclusion Body Myositis; Einschlusskörperchenmyositis
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SMA	Spinale Muskelatrophie
T	time, verwendet als Untersuchungszeitpunkt
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
U/l	Unit pro Liter
vs.	versus
w	weiblich

X. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Gesunder Muskel am Beispiel des M. tibialis anterior	13
Abbildung 2: Pathologisch veränderter Muskel am Beispiel des M. tibialis anterior.....	13
Abbildung 3: Gesunder Nerv am Beispiel des N. tibialis	22
Abbildung 4: Pathologisch veränderter Nerv am Beispiel eines Patienten mit Morbus Recklinghausen	24
Abbildung 5: Untersuchungszeitpunkte der Intensivpatienten	31
Abbildung 6: Rekrutierung der Intensivpatienten	33
Abbildung 7: M. rectus abdominis in Standardschnittebene.....	43
Abbildung 8: M. biceps brachii in Standardschnittebene	44
Abbildung 9: Mm. flexores superficiales antebrachii in Standardschnittebene.....	44
Abbildung 10: M. rectus femoris in Standardschnittebene	45
Abbildung 11: M. tibialis anterior in Standardschnittebene	45
Abbildung 12: Markierung für die Grauwertanalyse am Beispiel des M. biceps brachii	47
Abbildung 13: Grauwert histogramm am Beispiel des M. biceps brachii	47
Abbildung 14: N. peroneus in Standardschnittebene	49
Abbildung 15: N. tibialis in Standardschnittebene.....	50
Abbildung 16: N. suralis in Standardschnittebene	51
Abbildung 17: Motorische Neurographie eines gesunden N. tibialis	53
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Grauwerte der Intensivpatienten und der gesunden Kontrollprobanden	58
Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der CSA-Werte der Intensivpatienten und der gesunden Kontrollprobanden	64

XI. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Heckmatt-Skala	15
Tabelle 2: Beispiele für CSA-Normwerte bei der Nervensonographie.....	22
Tabelle 3: Referenzwerte der motorischen Neurographie des N. tibialis	27
Tabelle 4: Kollektiv der Intensivpatienten	34
Tabelle 5: Kollektiv der Intensivpatienten. Komorbiditäten und ITS-assoziierte Komorbiditäten.....	35
Tabelle 6: Standardpositionen für die Muskelsonographie.....	43
Tabelle 7: Messwerte der motorischen Neurographie eines gesunden N. tibialis	53
Tabelle 8: Untersuchte Laborparameter	54
Tabelle 9: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. rectus abdominis	59
Tabelle 10: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. biceps brachii.....	60
Tabelle 11: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. rectus femoris	61
Tabelle 12: Ergebnisse der Grauwertanalyse des M. tibialis anterior.....	62
Tabelle 13: Ergebnisse der CSA-Werte des N. peroneus.....	65
Tabelle 14: Ergebnisse der CSA-Werte des N. tibialis	66
Tabelle 15: Ergebnisse der CSA-Werte des N. suralis.....	67
Tabelle 16: Ergebnisse der motorischen Neurographie des N. tibialis	68
Tabelle 17: Laborwerte der Intensivpatienten und gesunden Kontrollprobanden	70
Tabelle 18: Korrelationen der CSA-Werte des N. peroneus mit den Basisdaten der Intensivpatienten	71
Tabelle 19: Korrelationen der CSA-Werte des N. tibialis mit den Basisdaten der Intensivpatienten	72

XII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alchin DR (2014) Sarcopenia: describing rather than defining a condition. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5(4): 265–268
2. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP et al. (2008) Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 178(3): 261–268
3. Arts IMP, Pillen S, Overeem S et al. (2007) Rise and fall of skeletal muscle size over the entire life span. *J Am Geriatr Soc* 55(7): 1150–1152
4. Arts IMP, Pillen S, Schelhaas HJ et al. (2010) Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve* 41(1): 32–41
5. Arts IMP, Overeem S, Pillen S et al. (2012) Muscle ultrasonography: a diagnostic tool for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 123(8): 1662–1667
6. Batt J, dos Santos CC, Cameron JI et al. (2013) Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 187(3): 238–246
7. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P (2003) Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 29(9): 1505–1514
8. Beekman R, Visser LH (2003) Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review of the literature. *Muscle Nerve* 27(1): 26–33
9. Beekman R, Visser LH (2004) High-resolution sonography of the peripheral nervous system -- a review of the literature. *Eur J Neurol* 11(5): 305–314
10. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M et al. (2005) Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33(4): 711–715
11. Bianchi S, Droz L, Lups Deplaine C et al. (2018) Ultrasonography of the Sural Nerve: Normal and Pathologic Appearances. *J Ultrasound Med* 37(5): 1257–1265
12. Bischoff C, Dengler R, Hrsg. EMG, NLG, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
13. Bodner G, Harpf C, Meirer R et al. (2002) Ultrasonographic appearance of supinator syndrome. *J Ultrasound Med* 21(11): 1289–1293
14. Böhm J, Schelle T (2013) Stellenwert der hochauflösenden Sonografie bei der Diagnostik peripherer Nervenerkrankungen. *Akt Neurol* 40(05): 258–268

15. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF et al. (1984) Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47(11): 1223–1231
16. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD et al. (1986) Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49(5): 563–573
17. Bolton CF (1996) Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 24(8): 1408–1416
18. Bolton CF (2005) Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 32(2): 140–163
19. Bolton CF (2010) The discovery of critical illness polyneuropathy: a memoir. *Can J Neurol Sci* 37(4): 431–438
20. Botteri M, Guarneri B (2008) Electrophysiological tests in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 42: 174–180
21. Bunnell A, Ney J, Gellhorn A et al. (2015) Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: A systematic review. *Muscle Nerve* 52(5): 701–708
22. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ et al. (2012) Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 46(2): 287–293
23. Cartwright MS, Kwayisi G, Griffin LP et al. (2013) Quantitative neuromuscular ultrasound in the intensive care unit. *Muscle Nerve* 47(2): 255–259
24. Cartwright MS, Baute V, Caress JB et al. (2017) Ultrahigh-frequency ultrasound of fascicles in the median nerve at the wrist. *Muscle Nerve* 56(4): 819–822
25. Danon MJ, Carpenter S (1991) Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 14(11): 1131–1139
26. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ (2012) Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. *Crit Care Med* 40(2): 618–624
27. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P et al. (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288(22): 2859–2867
28. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T et al. (2004) Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 30(6): 1117–1121

29. De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH et al. (2001) Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 29(12): 2281–2286
30. Donald I, Macvicar J, Brown TG (1958) Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1(7032): 1188–1195
31. Fan E, Cheek F, Chlan L et al. (2014) An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 190(12): 1437–1446
32. Farhan H, Moreno-Duarte I, Latronico N et al. (2016) Acquired Muscle Weakness in the Surgical Intensive Care Unit: Nosology, Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. *Anesthesiology* 124(1): 207–234
33. Fisse AL, Pitarokoili K, Gold R et al. (2019) P39 High resolution nerve ultrasound (HRUS) in critically ill polyneuropathy (CIP). *Clin Neurophysiol* 130(8): e164
34. Fornage BD (1988) Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology* 167(1): 179–182
35. Goedee HS, Brekelmans GJF, Visser LH (2014) Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. *Clin Neurophysiol* 125(1): 154–159
36. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M et al. (2001) Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol* 90(6): 2157–2165
37. Grimm A, Teschner U, Porzelius C et al. (2013) Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care* 17(5): R227
38. Grimm A, Heiling B, Witte OW et al. (2014) Nervenultraschall bei Polyneuropathie – sinnvoll oder nicht? *Das Neurophysiologie-Labor* 36(1): 10–22
39. Grimm A, Heiling B, Schumacher U et al. (2014) Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve* 50(6): 976–983
40. Grimm A, Prell T, Décard BF et al. (2015) Muscle ultrasonography as an additional diagnostic tool for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 126(4): 820–827
41. Grimm A, Décard BF, Axer H et al. (2015) The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol* 126(11): 2216–2225

42. Grimm A, Vittore D, Schubert V et al. (2016) Ultrasound aspects in therapy-naïve CIDP compared to long-term treated CIDP. *J Neurol* 263(6): 1074–1082
43. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N (2008) Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(7): 838–841
44. Gunreben G, Bogdahn U (1991) Real-time sonography of acute and chronic muscle denervation. *Muscle Nerve* 14(7): 654–664
45. Habers GEA, van Brussel M, Bhansing KJ et al. (2015) Quantitative muscle ultrasonography in the follow-up of juvenile dermatomyositis. *Muscle Nerve* 52(4): 540–546
46. Hadda V, Kumar R, Khilnani GC et al. (2018) Trends of loss of peripheral muscle thickness on ultrasonography and its relationship with outcomes among patients with sepsis. *J Intensive Care* 6: 81
47. Hargens AR, Vico L (2016) Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J Appl Physiol* 120(8): 891–903
48. Heckmatt JZ, Dubowitz V, Leeman S (1980) Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. *Lancet* 1(8183): 1389–1390
49. Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V (1982) Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr* 101(5): 656–660
50. Heckmatt JZ, Pier N, Dubowitz V (1988) Real-time ultrasound imaging of muscles. *Muscle Nerve* 11(1): 56–65
51. Henderson REA, Walker BF, Young KJ (2015) The accuracy of diagnostic ultrasound imaging for musculoskeletal soft tissue pathology of the extremities: a comprehensive review of the literature. *Chiropr Man Therap* 23: 31
52. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F et al. (2008) Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 12(6): 238
53. Hermans G, van den Berghe G (2015) Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 19: 274
54. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al. (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348(8): 683–693
55. Ihnatsenka B, Boezaart AP (2010) Ultrasound: Basic understanding and learning the language. *Int J Shoulder Surg* 4(3): 55–62

56. Jansen M, van Alfen N, van der Nijhuis Sanden MWG et al. (2012) Quantitative muscle ultrasound is a promising longitudinal follow-up tool in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 22(4): 306–317
57. Jauß JM, Heidler F (2014) Einführung in die Nervensonographie des N. medianus und N. ulnaris – Methodik und beispielhafte Befunde. *Das Neurophysiologie-Labor* 36(4): 147–157
58. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL (2016) ICU-Acquired Weakness. *Chest* 150(5): 1129–1140
59. Jonghe B de, Cook D, Sharshar T et al. (1998) Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. Intensive Care Med* 24(12): 1242–1250
60. Kelmenson DA, Quan D, Moss M (2018) What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study. *Crit Care* 22(1): 342
61. Khan J, Harrison TB, Rich MM et al. (2006) Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 67(8): 1421–1425
62. Khan J, Harrison TB, Rich MM (2008) Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 24(1): 165-77, x
63. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI (1991) Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 14(11): 1103–1109
64. Kopf H, Loizides A, Mostbeck GH et al. (2011) Diagnostic sonography of peripheral nerves: indications, examination techniques and pathological findings. *Ultraschall Med* 32(3): 242-63; quiz 264-6
65. Krämer H (2016) Muskelsonografie – was ist etabliert? *Klin Neurophysiol* 47(04): 189–193
66. Krämer H, Bulinski C, Habig K (2019) Muskelsonografie. *Klin Neurophysiol* 50(01): 23–27
67. Krämer HH, Vlazak A, Döring K et al. (2014) Excellent interrater agreement for the differentiation of fasciculations and artefacts - a dynamic myosonography study. *Clin Neurophysiol* 125(12): 2441–2445
68. Kress JP, Hall JB (2014) ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 370(17): 1626–1635

69. Lacomis D, Giuliani MJ, van Cott A et al. (1996) Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 40(4): 645–654
70. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ (2000) Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 23(12): 1785–1788
71. Lacomis D (2013) Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve* 47(3): 452–463
72. Latronico N, Fenzi F, Recupero D et al. (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347(9015): 1579–1582
73. Latronico N, Peli E, Botteri M (2005) Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 11(2): 126–132
74. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B et al. (2007) Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 11(1): R11
75. Latronico N, Guarneri B (2008) Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anesthesiol* 74(6): 319–323
76. Latronico N, Bolton CF (2011) Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *The Lancet Neurology* 10(10): 931–941
77. Latronico N, Nattino G, Guarneri B et al. (2014) Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000Res* 3: 127
78. Latronico N, Gosselink R (2015) A guided approach to diagnose severe muscle weakness in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 27(3): 199–201
79. Leeuwenberg KE, Albayda J (2019) Muscle Ultrasound in Inflammatory Myopathies: A Critical Review. *J Rheum Dis Treat* 5:069(1)
80. Leijten FS, Weerd AW de (1994) Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 96(1): 10–19
81. Leijten FSS (1995) The Role of Polyneuropathy in Motor Convalescence After Prolonged Mechanical Ventilation. *JAMA* 274(15): 1221
82. MacFarlane IA, Rosenthal FD (1977) Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 2(8038): 615

83. Maurits NM, Bollen AE, Windhausen A et al. (2003) Muscle ultrasound analysis: normal values and differentiation between myopathies and neuropathies. *Ultrasound in Medicine & Biology* 29(2): 215–225
84. Misawa S, Noto Y, Shibuya K et al. (2011) Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 77(16): 1532–1537
85. Moss M, Yang M, Macht M et al. (2014) Screening for critical illness polyneuromyopathy with single nerve conduction studies. *Intensive Care Med* 40(5): 683–690
86. Mourtzakis M, Parry S, Connolly B et al. (2017) Skeletal Muscle Ultrasound in Critical Care: A Tool in Need of Translation. *Ann Am Thorac Soc* 14(10): 1495–1503
87. Nodera H, Sogawa K, Takamatsu N et al. (2018) Age-dependent texture features in skeletal muscle ultrasonography. *J Med Invest* 65(3.4): 274–279
88. Noto Y-I, Shiga K, Tsuji Y et al. (2014) Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 49(5): 745–748
89. Padua L, Granata G, Sabatelli M et al. (2014) Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol* 125(1): 160–165
90. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS et al. (2015) Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care* 30(5): 1151.e9–14
91. Peer S, Kovacs P, Harpf C et al. (2002) High-resolution sonography of lower extremity peripheral nerves: anatomic correlation and spectrum of disease. *J Ultrasound Med* 21(3): 315–322
92. Peer S (2009) Ultraschall in der Diagnostik peripherer Nervenläsionen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* (10 (1)): 54–59
93. PHILIPS (2019) Internetseite.
<https://www.philips.de/healthcare/product/HC795200C/epiq-7-ultraschallsystem-fr-die-kardiologie>. Zugriff am 8.1.2019
94. Pillen S, van Keimpema M, Nievelstein RAJ et al. (2006) Skeletal muscle ultrasonography: Visual versus quantitative evaluation. *Ultrasound in Medicine & Biology* 32(9): 1315–1321

95. Pillen S, Verrips A, van Alfen N et al. (2007) Quantitative skeletal muscle ultrasound: diagnostic value in childhood neuromuscular disease. *Neuromuscul Disord* 17(7): 509–516
96. Pillen S, Arts IMP, Zwarts MJ (2008) Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 37(6): 679–693
97. Pillen S, Tak RO, Zwarts MJ et al. (2009) Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity. *Ultrasound in Medicine & Biology* 35(3): 443–446
98. Pitarokoili K, Kerasnoudis A, Behrendt V et al. (2016) Facing the diagnostic challenge: Nerve ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. *Muscle Nerve* 54(1): 18–24
99. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M et al. (2013) Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 310(15): 1591–1600
100. Puthuchery ZA, Phadke R, Rawal J et al. (2015) Qualitative Ultrasound in Acute Critical Illness Muscle Wasting. *Crit Care Med* 43(8): 1603–1611
101. Puthuchery ZA, Astin R, Mcphail MJW et al. (2018) Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax* 73(10): 926–935
102. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM et al. (1993) A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 52(4): 387–398
103. Rawal G, Yadav S, Kumar R (2017) Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med* 5(2): 90–92
104. Reimers CD, Müller W, Schmidt-Achert M et al. (1988) Sonographische Erfassung von Faszikulationen. *Ultraschall Med* 9(5): 237–239
105. Reimers CD, Fleckenstein JL, Witt TN et al. (1993) Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol Sci* 116(1): 82–92
106. Reimers CD, Ziemann U, Scheel A et al. (1996) Fasciculations: clinical, electromyographic, and ultrasonographic assessment. *J Neurol* 243(8): 579–584
107. Reimers CD, Finkenstaedt M (1997) Muscle imaging in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 9(6): 475–485
108. Rich MM, Bird SJ, Raps EC et al. (1997) Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 20(6): 665–673

109. Rich MM, Pinter MJ (2003) Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol (Lond)* 547(Pt 2): 555–566
110. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ et al. (2015) Interobserver Reliability of Quantitative Muscle Sonographic Analysis in the Critically Ill Population. *J Ultrasound Med* 34(7): 1191–1200
111. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S (2010) Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1(2): 147–157
112. Schelle T (2012) Millimetergenaue Diagnose mit HRUS. *DNP* 13(7-8): 59–71
113. Schwab S (2012) *NeuroIntensiv*, 2. Aufl. Springer, Berlin
114. Shepherd S, Batra A, Lerner DP (2017) Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *Neurohospitalist* 7(1): 41–48
115. Silva PE, Maldaner V, Vieira L et al. (2018) Neuromuscular electrophysiological disorders and muscle atrophy in mechanically-ventilated traumatic brain injury patients: New insights from a prospective observational study. *J Crit Care* 44: 87–94
116. Silvestri E, Martinoli C, Derchi LE et al. (1995) Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons. *Radiology* 197(1): 291–296
117. Solbiati L, Pra L de, Ierace T et al. (1985) High-resolution sonography of the recurrent laryngeal nerve: anatomic and pathologic considerations. *AJR Am J Roentgenol* 145(5): 989–993
118. Serman AB, Schaumburg HH, Asbury AK (1980) The acute sensory neuronopathy syndrome: a distinct clinical entity. *Ann Neurol* 7(4): 354–358
119. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK et al. (2007) Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 33(11): 1876–1891
120. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR et al. (2009) A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 37(10 Suppl): S299-308
121. Telleman JA, Grimm A, Goedee S et al. (2018) Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle Nerve* 57(5): 716–728

122. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V et al. (2000) Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 26(9): 1360–1363
123. Tepper M, Rakic S, Haas JA et al. (2000) Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 56(6): 211–214
124. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP (2001) Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 112(9): 1586–1593
125. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19): 1359–1367
126. van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P et al. (2005) Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 64(8): 1348–1353
127. van Langenhove M, Pollefliet A, Vanderstraeten G (1989) A retrospective electrodiagnostic evaluation of footdrop in 303 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 29(3): 145–152
128. Waclawik AJ, Sufit RL, Beinlich BR et al. (1992) Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium. *Neuromuscul Disord* 2(1): 19–26
129. Walker FO, Cartwright MS (2011) *Neuromuscular ultrasound*, 1. Aufl. Saunders, Philadelphia Pa., London
130. Walker FO, Cartwright MS, Alter KE et al. (2018) Indications for neuromuscular ultrasound: Expert opinion and review of the literature. *Clin Neurophysiol* 129(12): 2658–2679
131. Witteveen E, Sommers J, Wieske L et al. (2017) Diagnostic accuracy of quantitative neuromuscular ultrasound for the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness: a cross-sectional observational study. *Ann Intensive Care* 7(1): 40
132. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al. (1991) Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 99(1): 176–184
133. Zaidman CM, Holland MR, Anderson CC et al. (2008) Calibrated quantitative ultrasound imaging of skeletal muscle using backscatter analysis. *Muscle Nerve* 38(1): 893–898

134. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A (2009) Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 40(6): 960–966
135. Zaidman CM, Pestronk A (2014) Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve* 50(5): 733–738
136. Zaidman CM, van Alfen N (2016) Ultrasound in the Assessment of Myopathic Disorders. *J Clin Neurophysiol* 33(2): 103–111
137. Zaidman CM, Wu JS, Kapur K et al. (2017) Quantitative muscle ultrasound detects disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 81(5): 633–640
138. Z'Graggen WJ, Lin CSY, Howard RS et al. (2006) Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 129(Pt 9): 2461–2470
139. Zifko UA (2000) Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 23(S9): S49-S52
140. Zink W, Kollmar R, Schwab S (2009) Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol* 5(7): 372–379
141. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA et al. (1987) Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 110 (Pt 4): 819–841

ANHANG

Betreuer-Information und -Einwilligung

Probanden-Information und -Einwilligung

Prüfstelle: Zentrum für Neurologie, Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen;
Klinikstr. 33, 35392 Gießen;
Tel: 0049-641-985 – 45317, Fax: 0049-641-985 - 45449
Prüfarzt: PD Dr. Heidrun H. Krämer, Dr. Ingo Schirotzek

Muscle Wasting (Muskelschwund)

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie fragen, ob Sie damit einverstanden sind, dass unser/e Patient/in

Herr/Frau(Name, Vorname), **geb.**

Adresse.....

an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilnimmt.

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 Prüfung wird in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt 60 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Neurologische Klinik, Zentrum für Neurologie der Universitätsklinik Gießen. Frau PD Dr. H. Krämer und Herr Dr. I. Schirotzek sind die Verantwortlichen für diese Studie.

Die Teilnahme des Patienten/Patientin an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Da unser/e Patient/in momentan nicht in der Lage ist, wirksam über die Durchführung der Studie unterrichtet zu werden möchten wir Sie als Ihre(n)/Seine(n) Betreuer/in stellvertretend befragen. Da der/die Patient/in derzeit aufgrund der bestehenden Therapie mit Beatmung, Schlaf- und Schmerzmedikamenten nicht einwilligungsfähig ist, können Sie stellvertretend in diese Prüfung einwilligen. Sofern der/die Patient/in nicht an der Studie teilnimmt oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen daraus keine Nachteile.

Aufgrund der Therapie mit Schmerz- und Schlafmitteln wird der/die Patientin von der Untersuchung nichts spüren.

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

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Schwer kranke Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, können einen Muskelschwund mit Schwäche und Taubheit entwickeln, der auch nach erfolgreicher Behandlung die Patienten oft dauerhaft schwer in ihrem Alltagsleben beeinträchtigen kann. Wie es zu diesem Muskelschwund kommt ist noch unklar. Die aktuelle Studie soll zum besseren Verständnis dieses Phänomens beitragen.

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

Für die geplanten Untersuchungen wird zu festgelegten Zeitpunkten während des Krankenhausaufenthaltes eine Reihe an Untersuchungen durchgeführt. Zuerst wird der Patient/die Patientin klinisch untersucht und die Umfänge der Arme und Beine vermessen. Anschließend wird ein Muskelultraschall der Ober- und Unterarmmuskeln, der Bauchmuskeln und der Mundbodenmuskeln sowie der Ober- und Unterschenkelmuskeln durchgeführt. Diese können durch bestimmte Computerprogramme exakt vermessen und analysiert werden. Anschließend werden mittels Ultraschall vier Beinnerven (2 rechts, 2 links) untersucht.

Dann erfolgt die Untersuchung von insgesamt 4 Beinnerven (2 rechts, 2 links) mittels einer speziellen Untersuchungstechnik (Elektroneurographie), die mit Stromreizen arbeitet.

Schließlich wird noch Blut entnommen und Werte bestimmt, die Aussagen über den Zucker- und Fettstoffwechsel, sowie über Entzündungen und den Zustand der Muskulatur liefern. Diese Blutuntersuchungen werden zusammen mit sowieso im Rahmen der Behandlung notwendigen Blutentnahmen durchgeführt. Es ist nicht vorgesehen, dass hierfür extra „gestochen“ werden muss.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Der Patient/die Patientin selbst wird keinen persönlichen Nutzen aus der Studie ziehen können.

Die Studie könnte aber zum besseren Verständnis des Muskelschwundes bei schwer kranken Patienten beitragen.

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

Der Muskelultraschall, Nervenultraschall, Elektroneurographie und die klinische Untersuchung sind mit keinen Risiken behaftet und Komplikationen sind nicht zu erwarten. Aufgrund der Behandlung mit Schlaf- und Schmerzmitteln wird der/die Patient/in nichts von den Untersuchungen spüren.

Die Blutentnahmen erfolgen gleichzeitig mit den klinisch nötigen Blutentnahmen, so dass auch hier kein zusätzliches Risiko durch die Studie besteht.

5. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Folgende Kriterien schließen einen Patienten / Probanden von der Teilnahme an der Studie aus:

- Körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten oder den Patienten bzw. Probanden während des Untersuchungsablaufs gefährden könnten.
- Schwangerschaft oder Stillzeit sowie ein positiver Schwangerschaftstest
- Akute Eigen- oder Fremdgefährdung

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

Durch die Teilnahme an unserer Studie entstehen keine Kosten. Eine Aufwandsentschädigung ist nicht möglich.

7. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie ist der Patient/die Patientin gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Die Ergebnisse werden erst am Ende der Studie ausgewertet und veröffentlicht. Bei Interesse erfolgt eine Information des Patienten/der Patientin über die Ergebnisse.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Sie sowie der Patient/die Patientin können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme beenden.

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

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

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen erhoben und in Papierform oder in einer Datei elektronisch gespeichert. Die für die 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/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

11. 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 Prüfarzt.

Prüfstelle: Zentrum für Neurologie, Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen;
Klinikstr. 33, 35392 Gießen;
Tel: 0049-641-985 – 45317, Fax: 0049-641-985 - 45449
Prüfarzt: PD Dr. Heidrun H. Krämer, Dr. Ingo Schirotzek

Muscle Wasting (Muskelschwund)

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

.....
Betreuer (Name, Vorname, Geburtsdatum)

.....
Stellung zum Patienten/zur Patientin (Vorsorgebevollmächtigter, gesetzlicher Vertreter/Betreuer)

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
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 Prüfarzt über die Durchführung der Untersuchung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Betreuer-Information und -Einwilligung

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für die medizinische Behandlung des o.g. Patienten/der o.g. Patientin entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über den von mir betreuten Patienten/die Patientin erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über die Gesundheit des Patienten/der Patientin erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung meine stellvertretende Einwilligungserklärung voraus.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit, über den Patienten/die Patientin erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen aufgezeichnet und ausgewertet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten des Patienten/der Patientin, insbesondere die Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme ist der Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass der Patient/die Patientin jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Falls die Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufen wird, entweder durch mich oder den Patienten/die Patientin selbst, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, 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 über den Patientin/die Patientin nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden sämtliche personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Prüfstelle: Zentrum für Neurologie, Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen;
Klinikstr. 33, 35392 Gießen;
Tel: 0049-641-985 – 45317, Fax: 0049-641-985 - 45449
Prüfarzt: PD Dr. Heidrun H. Krämer, Dr. Ingo Schirotzek

Muscle Wasting (Muskelschwund)

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit wären, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

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 Prüfung wird in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 60 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Neurologische Klinik, Zentrum für Neurologie der Universitätsklinik Gießen. Frau PD Dr. H. Krämer und Herr Dr. I. Schirotzek sind die Verantwortlichen für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der 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 Prüfarzt 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?

Schwer kranke Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, entwickeln einen Muskelschwund mit Schwäche und Taubheit, der auch nach erfolgreicher Behandlung die Patienten oft dauerhaft schwer in ihrem Alltagsleben beeinträchtigen kann. Wie es zu diesem Muskelschwund kommt ist noch unklar. Die aktuelle Studie soll zum besseren Verständnis dieses Phänomens beitragen

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

Für die geplanten Untersuchungen wird mit Ihnen ein Termin vereinbart. Zuerst werden Sie klinisch untersucht und die Umfänge Ihrer Arme und Beine vermessen. Anschließend wird ein Muskelultraschall der Ober- und Unterarmmuskeln, der Bauchmuskeln und der Mundbodenmuskeln sowie der Ober- und Unterschenkelmuskeln durchgeführt. Diese können durch bestimmte Computerprogramme exakt vermessen und analysiert werden. Anschließend werden mittels Ultraschall vier Beinnerven (2 rechts, 2 links) untersucht.

Dann erfolgt die Untersuchung von insgesamt 4 Beinnerven (2 rechts, 2 links) mittels einer speziellen Untersuchungstechnik (Elektroneurographie), die mit Stromreizen arbeitet.

Schließlich wird Ihnen noch Blut entnommen und Werte bestimmt, die Aussagen über den Zucker- und Fettstoffwechsel, sowie über Entzündungen und den Zustand der Muskulatur liefern.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie selbst werden keinen persönlichen Nutzen aus der Studie ziehen können.

Die Studie könnte aber zum besseren Verständnis des Muskelschwundes bei schwer kranken Patienten beitragen.

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

Der Muskelultraschall, Nervenultraschall und die klinische Untersuchung sind mit keinen Risiken behaftet und Komplikationen sind nicht zu erwarten.

Blutentnahmen sind fester Bestandteil der Routinediagnostik und ein bleibender Schaden ist nicht zu erwarten. Prinzipiell besteht bei Blutabnahmen ein geringes Risiko einer örtlichen Infektion, welches durch ein Arbeiten unter sterilen Bedingungen möglichst klein gehalten wird. Unverträglichkeitsreaktionen können gegen Pflaster auftreten. In Einzelfällen ist denkbar, dass es zu einer Nervenschädigung kommt, welche bleibende Schäden in Folge der Blutentnahme verursachen kann.

Die Nervenuntersuchung (Elektroneurographie) arbeitet mit Stromreizen, weshalb sie von den Patienten/Probanden als unangenehm oder auch schmerzhaft empfunden werden kann. Diese Schmerzen hören jedoch sofort mit Abschluss der Untersuchung auf.

5. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Folgende Kriterien schließen einen Patienten / Probanden von der Teilnahme an der Studie aus:

- Körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten oder den Patienten bzw. Probanden während des Untersuchungsablaufs gefährden könnten.
- Schwangerschaft oder Stillzeit sowie ein positiver Schwangerschaftstest
- Akute Eigen- oder Fremdgefährdung

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

Wir vergüten Ihre Teilnahme an unserer Studie mit einer Aufwandsentschädigung von 10 Euro pro Stunde.

7. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Die Ergebnisse werden erst am Ende der Studie ausgewertet und veröffentlicht. Bei Interesse werden Sie über die Ergebnisse informiert.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung 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 Studie abgebrochen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in einer Datei elektronisch gespeichert. Die für die 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/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Probandeninformation abgedruckt ist.

11. 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 Prüfarzt.

Prüfstelle: Zentrum für Neurologie, Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen;
Klinikstr. 33, 35392 Gießen;
Tel: 0049-641-985 – 45317, Fax: 0049-641-985 - 45449
Prüfarzt: PD Dr. Heidrun H. Krämer, Dr. Ingo Schirotzek

Muscle Wasting (Muskelschwund)

Einwilligungserklärung

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
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 Prüfarzt über die Durchführung der Untersuchung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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

Datenschutz:

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

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen aufgezeichnet und ausgewertet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung 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 meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, 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 meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

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

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des Probanden

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des Prüfarztes/der Prüferärztin

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Neuromuscular sonography detects early changes in muscle echotexture and nerve diameter in ICU patients

Catherine Bulinski, Maxime Viard, Alexander Vlazak, Kathrin Habig, Martin Juenemann, Christoph Best, Ingo Schirotzek, Manfred Kaps, Heidrun H. Krämer

Journal of Ultrasound 2021; DOI: 10.1007/s40477-021-00621-8.

© 2021 Springer Nature Switzerland AG

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Muskelsonografie

Heidrun H. Krämer, Catherine Bulinski, Kathrin Habig

Klinische Neurophysiologie 2019; 50 (01): S. 23–27. DOI: 10.1055/a-0810-4646.

© Georg Thieme Verlag Stuttgart KG

Diese Arbeit wurde auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2020 als Poster veröffentlicht:

Frühzeitige Veränderungen der Muskelechogenität und Nervengröße auf der Intensivstation – eine Ultraschallstudie

Catherine Bulinski, Alexander Vlazak, Ingo Schirotzek, Manfred Kaps, Heidrun H. Krämer

ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

„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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Kaps, dem inzwischen emeritierten Leiter der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Gießen, für die Schaffung der Rahmenbedingungen und Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Heidrun H. Krämer-Best für die Bereitstellung des Themas, die umfassende Betreuung während der Dissertation und das große persönliche Engagement. Die heitere Zusammenarbeit über all die Jahre hinweg war der Grundpfeiler meiner Motivation.

Ein großer Dank gilt allen Intensivpatienten und deren Angehörigen, die in den schwierigsten Situationen großzügige Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie zeigten. Ebenso möchte ich mich bei allen gesunden Kontrollprobanden für ihre Zeit und geduldige Mitarbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Helga Reckhaus, die ich jederzeit bei all meinen technischen Fragen zum Ultraschallgerät zu Rate ziehen durfte sowie bei der gesamten Pflege der Station 3.5 am Universitätsklinikum Gießen, die mir während der Untersuchungen am Patienten stets zur Hilfe stand.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Partner, meinen Freunden, Bekannten und Kollegen, die mich bei der Datenerhebung, bei der Verfassung der Dissertation, bei der Erstellung von Abbildungen oder emotional unterstützten.

Von Herzen danke ich meinen Eltern. Nur durch deren Unterstützung war mein Weg möglich. Ich danke meiner Schwester für ihre bodenständige Art und all ihre Ermutigungen sowie meiner Großmutter, die mich unermüdlich dabei bestärkte, die Promotion fertigzustellen. Euch widme ich diese Arbeit.